

## 一般住民を対象とした高血圧性臓器障害マーカーの探索:大迫研究

|        |                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 著者     | 橋本 貴尚                                                                             |
| 学位授与機関 | Tohoku University                                                                 |
| 学位授与番号 | 11301甲第14572号                                                                     |
| URL    | <a href="http://hdl.handle.net/10097/55124">http://hdl.handle.net/10097/55124</a> |

〈平成 23 年度 学位論文〉

一般住民を対象とした高血圧性臓器障害

マーカーの探索：大迫研究

*Investigation for clinical significance  
for preventing hypertensive organ damages  
from the population-based cohort study:  
the Ohasama study.*

東北大学

大学院薬学研究科 医療薬科学専攻 医療薬学講座

臨床薬学分野

国際高等研究教育院 博士研究教育院生

A9YD1021 橋本 貴尚

# 目次

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 略語の説明.....                       | 6  |
| 博士論文の基礎となる論文.....                | 7  |
| 〈序〉 大迫研究のレビュー .....              | 8  |
| 1. 大迫研究の歩み .....                 | 9  |
| 2. これまでに見出した研究成果.....            | 11 |
| 研究開始当初の目的 .....                  | 11 |
| 血圧の変動性の意義の探索 .....               | 12 |
| 高血圧関連遺伝子の探索 .....                | 12 |
| 高血圧・高血圧性臓器障害マーカーの探索 .....        | 12 |
| 3. 著者の取り組み ―主に現地調査に焦点を当てて― ..... | 14 |
| 家庭血圧計配布事業への取り組み .....            | 14 |
| 高齢者検診への取り組み .....                | 14 |
| 特定健康診査への取り組み .....               | 14 |
| 大迫地域診療センター 高血圧外来への取り組み .....     | 15 |
| 4. 著者の研究目的 .....                 | 16 |
| 「血清マグネシウム濃度」に着目した根拠 .....        | 16 |
| 「喫煙習慣」に着目した根拠.....               | 16 |

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| <b>〈第 1 章〉 血清 Mg 濃度・24 時間自由行動下血圧と 頸動脈硬化との関連</b> | <b>18</b> |
| 1. 序論                                           | 19        |
| 2. 目的                                           | 22        |
| 3. 方法                                           | 23        |
| 3-1. 対象者                                        | 23        |
| 3-2. 頸動脈超音波検査                                   | 23        |
| 3-3. 血圧測定                                       | 24        |
| 3-3-1. 自由行動下血圧測定                                | 24        |
| 3-3-2. 随時血圧測定                                   | 24        |
| 3-3-3. 高血圧基準の定義                                 | 25        |
| 3-4. 生化学検査値及び危険因子                               | 25        |
| 3-5. 統計解析                                       | 26        |
| 4. 結果                                           | 28        |
| 4-1. 対象者基礎特性                                    | 28        |
| 4-2. 血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標との関連                     | 31        |
| 4-3. 24 時間自由行動下血圧および血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標のリスクの関係   | 32        |
| 4-3-1. 降圧薬非服用者でサブ解析                             | 36        |
| 5. 考察                                           | 38        |
| 先行研究の知見                                         | 38        |
| 血清マグネシウム濃度と随時血圧の関連の妥当性について                      | 38        |
| 考えられる機序                                         | 39        |
| 本研究結果の一般化について                                   | 39        |
| 血清マグネシウム濃度と各種対象者基礎特性との関連について                    | 40        |
| 研究限界                                            | 40        |

|               |    |
|---------------|----|
| 第 1 章の結論..... | 41 |
|---------------|----|

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>〈第 2 章〉 喫煙習慣は男性における家庭血圧値・血圧日間変動の脳卒中発症リスクを上昇させるか？ .....</b> | <b>42</b> |
|---------------------------------------------------------------|-----------|

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1. 序論 .....                           | 43 |
| 2. 目的 .....                           | 44 |
| 3. 方法 .....                           | 45 |
| 3-1. 対象者 .....                        | 45 |
| 3-2. 家庭血圧測定 .....                     | 45 |
| 3-3. データ収集 .....                      | 45 |
| 3-4. 追跡と脳卒中の評価 .....                  | 46 |
| 3-5. 統計解析 .....                       | 46 |
| 4. 結果 .....                           | 47 |
| 4-1. ベースライン時基礎特性 .....                | 47 |
| 4-2. 追跡結果並びに脳卒中発症 .....               | 48 |
| 4-3. 喫煙による層別解析 .....                  | 49 |
| 4-4. 各種因子の影響を考慮したサブ解析 .....           | 53 |
| 4-4-1. 降圧薬非服用者でサブ解析 .....             | 53 |
| 4-4-2. 現在喫煙者のみを対象にサブ解析 .....          | 54 |
| 4-4-3. 血圧変動の指標として変動係数を用いた場合のサブ解析 .... | 55 |
| 5. 考察 .....                           | 56 |
| 先行研究の知見 .....                         | 56 |
| 考えられる機序 .....                         | 56 |
| 研究限界 .....                            | 58 |
| 第 2 章の結論 .....                        | 59 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 総括 .....           | 60 |
| 1. 公衆衛生学的視点 .....  | 61 |
| 2. 臨床研究の遂行能力 ..... | 62 |
| 結語　ー将来の展望 .....    | 62 |
| 謝辞 .....           | 64 |
| 参考文献 .....         | 65 |

## 略語の説明

| 略語  | 英語                                     | 日本語      |
|-----|----------------------------------------|----------|
| ABP | ambulatory blood pressure              | 自由行動下血圧  |
| HBP | home blood pressure                    | 家庭血圧     |
| CBP | conventional / clinical blood pressure | 随時血圧     |
| Mg  | magnesium                              | マグネシウム   |
| MRI | magnetic resonance imaging             | 核磁気共鳴画像法 |
| IMT | intima-media thickness                 | 内膜中膜複合厚  |
| CVD | cardiovascular disease                 | 脳心血管疾患   |
| SD  | standard deviation                     | 標準偏差     |
| CI  | confidence interval                    | 信頼区間     |
| SAH | subarachnoid hemorrhage                | クモ膜下出血   |
| OR  | odds ratio                             | オッズ比     |
| HR  | hazard ratio                           | ハザード比    |
| BMI | body mass index                        | 体格指標     |

## 博士論文の基礎となる論文

本研究の研究成果は、以下の公表論文として学術誌に投稿した。

**Hashimoto T**, Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Nakashita M, Terata S, Obara T, Hirose T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; **23**(12): 1292-1298.

Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Inoue R, Obara T, Aono Y, **Hashimoto T**, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; **25**(8): 1704-1710.

Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, **Hashimoto T**, Harasawa T, Aono Y, Otani H, Tanaka K, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; **25**(2): 321-327.



〈序〉  
大迫研究のレビュー

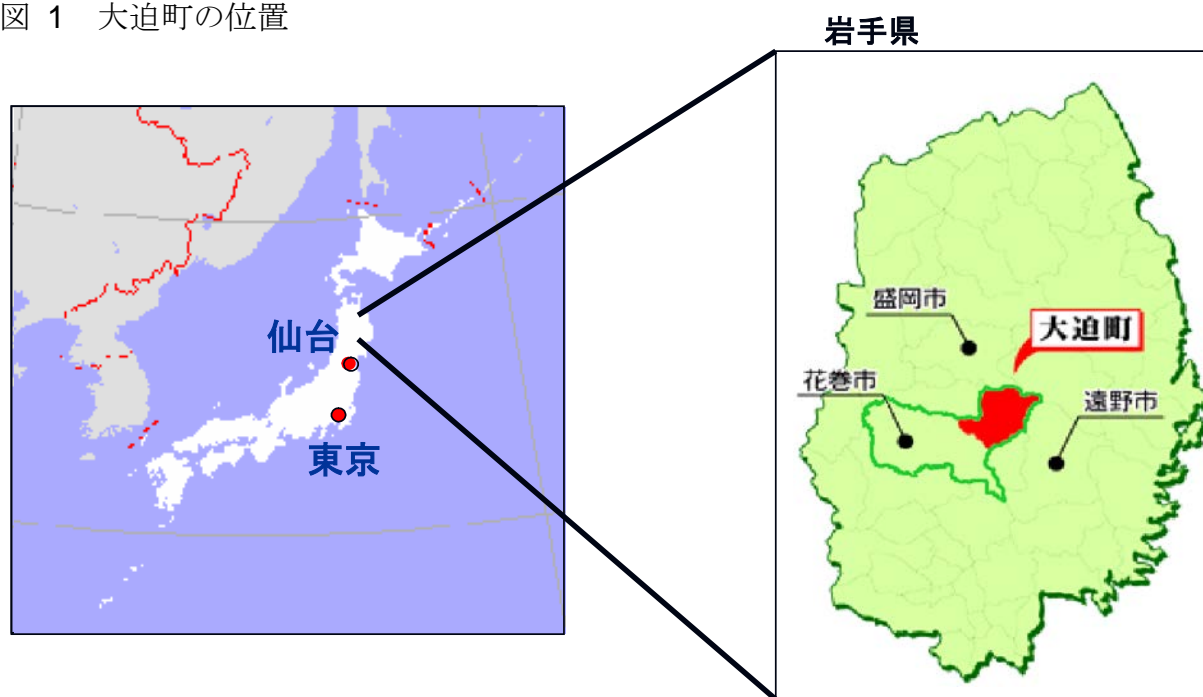
## 1. 大迫研究の歩み

大迫研究は、1986 年に開始された岩手県花巻市大迫町（旧大迫町）の一般地域住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である<sup>1-4</sup>。大迫町は盛岡市の南東 30km、仙台市の北 130km に位置し、北上山地に囲まれた農村である（図 1）。青壮年層の多くは盛岡市内あるいは同町内に勤務しつつ果樹栽培を営む兼業農家に属する。1998 年当時の大迫町の人口は 7,202 名であり、行政上、内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分けられている。

大迫研究の一環として、1992 年から同町の 55 歳以上の人口に対し、心電図検査や頸動脈超音波検査、頭部 MRI を含む、高血圧性臓器障害、脳心血管疾患危険因子についての調査（高齢者検診）を実施している。第 1 章で報告する研究に関しては、この調査で得たデータを使用している。

追跡調査として、脳卒中発症を含む各種脳心血管疾患（cardiovascular disease; CVD）イベントの情報を大迫病院の診療録の他、死亡証明書や岩手県脳卒中登録システムを調査し収集している。第 2 章で報告する研究に関しては、この調査で得たデータを使用している。

図 1 大迫町の位置



## 2. これまでに見出した研究成果

### 研究開始当初の目的

研究開始初期の第1の目的は、家庭血圧 (home blood pressure; HBP)並びに24時間自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure; ABP) の臨床的意義を確立させることであった<sup>5-8</sup>。将来のCVDリスクとの関連を調査した縦断的研究の結果、HBP、ABP共に従来の随時血圧 (conventional / clinical blood pressure; CBP) に比して予後予測能が優れていることを見出した<sup>7-9</sup>。このHBPの予後予測能を見出した知見<sup>9</sup>が1999年世界保健機関 (World Health Organization; WHO) -国際高血圧学会 (International Society of Hypertension; ISH) 合同高血圧ガイドライン<sup>10</sup>に引用されたものの、この時点ではHBPに関する十分なエビデンスが存在しなかったため「there are limited data (限定的なデータが存在)」、そして、「CBPを補足する情報と見なすべき」という記述にとどまっていた。

その後、HBP、ABPと総死亡あるいはCVD死亡との関係から、有意に死亡リスクが上昇する血圧値を高血圧、逆に最もリスクが低くなる血圧値を正常血圧とする基準値の作成を試み、HBPに関しては収縮期血圧 / 拡張期血圧 137 / 84 mmHg、24時間ABPに関しては135 / 80 mmHgと推定することができた<sup>11,12</sup>。このように大迫研究より見出された結果が、2003年<sup>13</sup>並びに2007年<sup>14</sup>欧州高血圧学会 (the European Society of Hypertension; ESH) -欧州循環器学会 (the European Society of Cardiology; ESC) 合同ガイドライン、2004年<sup>15</sup>並びに2009年<sup>16</sup>日本高血圧学会 (the Japanese Society of Hypertension; JSH) ガイドラインより引用された。今日では、高血圧基準値としてHBPに関しては135/85mmHg、24時間ABPに関しては130/80mmHgとして日本の高血圧臨床の場で広く用いられるまでに至っている。

## 血圧の変動性の意義の探索

HBP は長期にわたって毎日測定され、ABP は 15～30 分おきに 24 時間にわたって測定がなされる。このことから HBP、ABP 共に 1 機会の測定回数が多く、測定毎の血圧のばらつき、つまり血圧変動を検出することが可能となる。毎日 HBP を測定することにより「血圧日間変動 day-by-day blood pressure variability」<sup>17</sup> が得られ、24 時間通して ABP を測定することにより「血圧短期変動 short-term variability」あるいは「血圧日内変動 circadian variability」<sup>18</sup> が得られる。これらの血圧指標に関しても、これまでに血圧日間変動の増大<sup>17</sup> や血圧短期変動の増大<sup>18</sup> が将来の CVD 死亡の予測能に優れていること、起床時の昇圧であるモーニングサージ（ABP で評価）の増大が脳出血と関連する<sup>19</sup>、などの知見を報告してきた。

## 高血圧関連遺伝子の探索

高血圧に影響を及ぼしうる遺伝子多型の探索については、アンジオテンシン遺伝子多型と HBP の関連<sup>20</sup> や、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型と ABP で評価できる夜間降圧減弱との関連<sup>21</sup>、そして、将来の高血圧発症に関連しうる遺伝子多型<sup>22</sup> を、これまでに見出してきた。加えて、高血圧関連遺伝子として否定しうる知見<sup>23,24</sup> についても報告している。

## 高血圧・高血圧性臓器障害マーカーの探索

高血圧並びに高血圧性臓器障害のマーカーの探索については、これまでに多くの横断的調査の報告がなされている。HBP を評価した研究については、仮面高血圧の存在と無症候性脳血管障害有病との関連<sup>25</sup> や、血圧日間変動の規定因子の網羅的探索<sup>26</sup>、受動喫煙と HBP 高値の関連<sup>27</sup> などが存在している。ABP を評価した研究については、ABP 高値と頸動脈硬化<sup>3</sup> との関連や、著者が報告

した血清マグネシウム濃度 (serum magnesium; sMg) 低値と頸動脈硬化との関連<sup>28</sup>を始め、飲酒習慣と血圧朝晩格差の増大との関連<sup>29</sup>、アルドステロン-レニン比と non-dipping（夜間降圧の減弱）との関連<sup>30</sup>などを報告している。

### **3. 著者の取り組み ―主に現地調査に焦点を当てて―**

著者は、2005 年 12 月に臨床薬学分野に配属されてから現在に至るまでの 6 年余りの期間、一貫して大迫研究に取り組んできた。以下に、主に現地調査に焦点を当ててその取り組みの概要を報告する。

#### **家庭血圧計配布事業への取り組み**

対象地区に住む住民を対象に HBP 測定を 28 日間実施してもらうため、家庭血圧計を配布・回収する事業を実施してきた。具体的には、保健師と共に公民館や集会場を巡回し、家庭血圧計の配布と使用方法の説明を実施した。回収の際には、その場で血圧データを紙に出力して住民に返却した。さらに、薬剤師の専門性を生かして医師の高血圧相談に先立った服用薬の聞き取り、そしてお薬相談を適宜実施してきた。

#### **高齢者検診への取り組み**

第 1 章に係る高齢者検診においては、インティマスコープ®（株式会社ソフトメディカル、東京、日本）を用いて内膜中膜複合厚 (intima-media thickness; IMT) を計測してきた。今後、こうして蓄積されたデータを用いて、従来の IMT 測定法と比較する精度検定、さらにはインティマスコープ®の臨床的有用性に関する検証がなされるものと考えられる。

さらに、心電図を判読し問診票への記載を適宜実施してきた。

#### **特定健康診査への取り組み**

2008 年より特定健康診査（特定健診）が大迫町でも開始された。著者も特定健診に参加し、薬剤師免許を生かしてデータ取得のための同意取得を実施し、さらに健康相談を適宜実施してきた。同意取得数は、多い時で 1 機会当たり 400

名を超えることがあった。

## **大迫地域診療センター 高血圧外来への取り組み**

2008 年以降、週 1 回のペースで医師と共に高血圧外来に従事してきた。高血圧外来を受診する患者の多くは、先述の事業・検（健）診において受診を勧告された者であった。

具体的な取り組み内容としては、オーダーリングシステムへの処方入力に始まり、聞き取りやお薬手帳による持参薬・併用薬の鑑別、薬物相互作用の鑑別・防止、さらには、医師の治療方針を踏まえ、新規処方する際の薬剤選択・用法用量、既処方薬の減量・増量を、薬剤師の専門性に基づいて実施してきた。

また、降圧薬の前向き臨床試験も一般診療と並行して実施してきた。具体的には、研究プロトコールに基づき、併用禁止薬物や検査時期・内容、処方日数、割り付け基準に関する指示を主治医に対して実施し、より質の高いデータを取得できるよう努めてきた。この臨床試験のデータはほぼ集まりつつあり、今後、分析がなされて新たな知見が見出されるものと期待している。



## 4. 著者の研究目的

私は、大学院時代を通した研究目的として高血圧性臓器障害マーカーの探索、特に「sMg」と「喫煙習慣」の2つに着目し、これらの臨床的意義を検証することを目的とした。

### 「血清マグネシウム濃度」に着目した根拠

「sMg」に着目した理由としては、臨床の場において、ナトリウム (sodium; Na) やカリウム (potassium; K)、カルシウム (calcium; Ca)、無機リン (inorganic phosphorus; IP) と比較して有用性が限定的であることが根拠である。

8,051名の男女を対象としたベルギーの大規模疫学研究では、血清電解質と血圧との関連を横断的に検証しているが、そこで評価された血清電解質はNa、K、Ca、IPであり、Mgは含まれていなかった<sup>31</sup>。同様な検証を行ったオランダの一般住民を対象とした疫学研究ではsMgも含めて血清電解質を評価しているものの、sMgと血圧との関連は見出されなかった<sup>32</sup>。これらの疫学研究からの報告以降、K<sup>33</sup>やCa<sup>34-38</sup>、IP<sup>37,38</sup>については、これらの臨床的有用性を示唆する報告の蓄積が経時的になされてきている。

sMgの臨床的有用性を示唆した大規模疫学研究については、低sMgが不整脈の有病と関連している可能性を見出したフラミンガム心臓研究<sup>39</sup>、そして、低sMgとIMT肥厚<sup>40</sup>や2型糖尿病発症<sup>41</sup>、高血圧発症<sup>42</sup>との有意な関連を見出したthe Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)研究が存在し、特にARIC研究は私が第1章で報告する研究の根拠となっている。

### 「喫煙習慣」に着目した根拠

「喫煙習慣」に着目した理由としては、近年、禁煙の重要性が日本のみならず世界的に叫ばれていることが根拠である。WHOは喫煙を「世界的且つ重大な

死亡原因の一つ」と位置付け、2011 年に「WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011 - Warning about the dangers of tobacco」(Accessed: 2.16.2012, [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2011/en/index.html](http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/index.html)) を公表し注意喚起を促していることから、第 2 章のように禁煙の有用性を検証し報告することは、まさに世界的に見ても喫緊の課題であると考えられる。

## 〈第 1 章〉

### 血清 Mg 濃度・24 時間自由行動下血圧と 頸動脈硬化との関連

*Serum magnesium, ambulatory blood pressure,  
and carotid artery alteration: the ohasama study.*

## 1. 序論

Mg は、抗炎症作用や抗血小板作用を含む多数の機生理学的役割を果たしている<sup>43,44</sup>。先行研究より、sMg 低値は IMT の進展<sup>40</sup>並びに高血圧発症<sup>42</sup>と有意な関連を有することが示されてきた。また、他の先行研究によれば、sMg 低値は、年齢、性、人種で補正後には虚血性脳卒中発症の間に有意な関連を認めたものの、高血圧と糖尿病でさらに補正した後には有意な関連が消失した<sup>45</sup>。これより、sMg と CVD の関連には高血圧を含む各種合併症の影響を強く受けている可能性が示唆される。一方、食事による十分な Mg 摂取が、高血圧、脳心血管疾患、メタボリック症候群の予防の観点から推奨されている<sup>46</sup>。日本人を対象とした研究より、sMg は 1 日当たりの Mg 摂取量と有意な正の相関していることが報告されており<sup>47</sup>、このことから、日本人集団においては CVD 予防の観点から sMg の臨床的意義を検証することの重要性が示唆される。

頸動脈の超音波検査を実施する際、頸動脈硬化指標の指標として IMT やプラークが評価されることが多い（図 2、3）。IMT は血管内膜と中膜の厚さの和に相当し<sup>48</sup>、その壁厚は年齢<sup>49</sup>、高血圧<sup>50</sup>、糖尿病<sup>51</sup>、高脂血症<sup>52</sup>、喫煙<sup>53</sup>を含む多くの動脈硬化危険因子と関連している。また、大脳白質病変、左室肥大、微量アルブミン尿などの臓器障害を有する患者では IMT 肥厚が存在することが報告されている。さらに、IMT 肥厚は冠動脈や大動脈、大腿動脈などの他の部位の動脈硬化性病変の有無や程度とも関連することが示されており、このことから、IMT 肥厚度は全身の動脈硬化病変の進行度を反映する指標とも考えられる<sup>53</sup>。事実、欧米で実施された European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)<sup>53-55</sup>、Cardiovascular Health Study (CHS)<sup>56</sup>などの各種大規模疫学研究の縦断的検証<sup>52-59</sup>より、IMT 肥厚が心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症など動脈硬化性脳心血管疾患の発症率増加と有意に関連することが報告されている。

Mg と頸動脈硬化指標の関連については、女性で低 sMg が IMT と正に関連す

るとした米国 **ARIC** 研究からの報告があるのみである<sup>40</sup>。また、プラークとの関連を検討した報告はこれまでに存在しない。

以上より、本研究では、一般地域住民を対象に、**sMg** と頸動脈硬化指標の関連を横断的に調査した。さらに、**sMg** と頸動脈硬化指標との関連に **ABP** が及ぼす影響についても評価した。

図 2 頸動脈

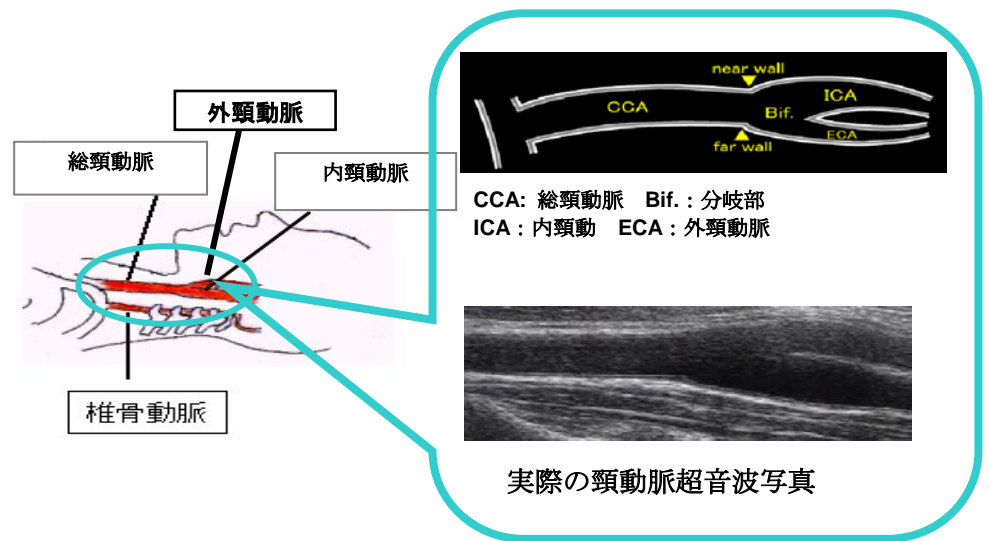
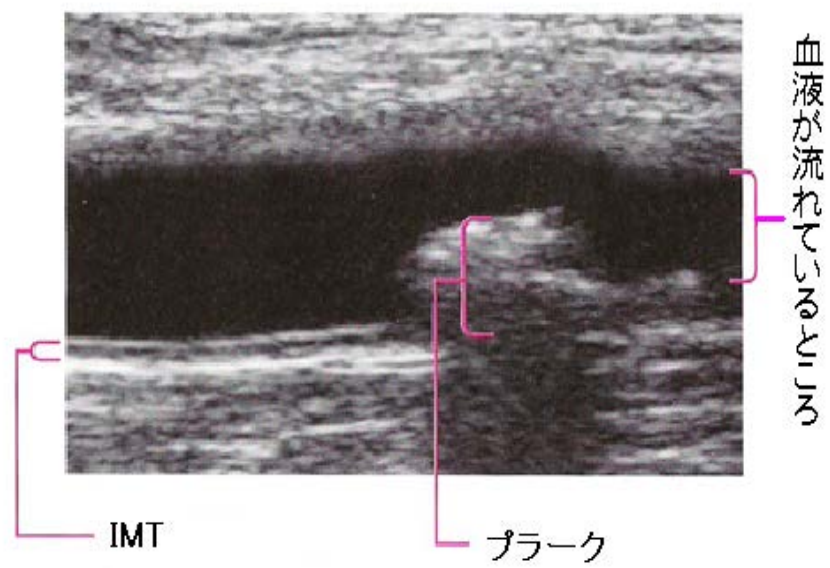


図 3 IMT とプラーク



## 2. 目的

本研究の目的は、岩手県花巻市大飯山満町の一般地域住民を対象に、**sMg** と頸動脈硬化指標との関連、さらに、この関連に **ABP** が及ぼす影響を横断的に検討することである。

### 3. 方法

#### 3-1. 対象者

1998 年における大迫町の総人口は 7,202 名、そのうち 55 歳以上であったのは 3,077 名であった。遠隔地に勤務し、調査担当看護師の通常の勤務時間に在宅していなかった者 (N=492)、入院中の者、精神疾患に罹患していた住民・寝たきり・認知症の者 (N=185) を対象から除外した<sup>4</sup>。以上より本研究の対象者は 2,400 名で、このうち書面によるインフォームドコンセントが得られ、頸動脈超音波検査、ABP と sMg を含む各種生化学検査値、その他必須項目について適切なデータが得られた 728 名（平均年齢：66.7 歳；女性：68.4%）を本研究の解析対象者とした。

尚、本研究は東北大学医学部（仙台、日本）の施設内倫理委員会と大迫町より承認を受けている。

#### 3-2. 頸動脈超音波検査

頸動脈超音波検査には、0.25 mm の距離分解能を提供できる 7.5 MHz アニュラレイ超音波プローブを装備したリアルタイム B モード超音波画像ユニット（Sonolayer SSA-250A；東芝、東京、日本）を使用した<sup>4</sup>。訓練を受けた医師が座位にて測定し IMT とプラークの個数を算定した。プラークは、変曲点を持つ限局性隆起病変と定義した<sup>58</sup>。IMT は、プラークによる肥厚を除外した、各領域での最大の内膜中膜複合体の厚さとした。測定は、左右の総頸動脈、分岐部、内頸動脈、外頸動脈それぞれの近位壁、遠位壁、計 16 ポイントで行った。

IMT 測定の精度検定は 29 名の症例を対象に行われた。6 名の観察者が、それぞれ 4~6 名の対象者の IMT を 2 回測定し、その結果、1 回目と 2 回目の全測定値間の変動係数と相関係数は、それぞれ 6.3%、 $r=0.91$  ( $P<0.0001$ ) [2 回測定の



差の平均±標準偏差 (standard deviation; SD) :  $0.035 \pm 0.035$  mm]であった。さらに、観察者の中から無作為に選んだ2名のペアの間の変動係数と相関係数は、それぞれ 11.9%、 $r=0.62$  ( $P<0.0003$ ) [全対象者の観察者間測定値の差の平均±SD :  $0.085 \pm 0.062$  mm] であった。これらの結果は、本研究の IMT 測定の観測者内での再現性が高く、先行研究と同程度であることを示している<sup>56,58,60,61</sup>。

### 3-3. 血圧測定

#### 3-3-1. 自由行動下血圧測定

ABP はカフ・オシロメトリック方式全自動血圧測定装置 ABPM-630 (日本コーリン、小牧、日本) を用い、24 時間にわたって 30 分毎に自動的に測定された。平日の午前中に保健師が各対象者宅を訪問して本装置を装着し、翌朝に装置の回収を行った。対象者は起床・就寝時刻を含む、血圧測定中の 1 日の行動を記録した。対象者の行動記録に基づく起床時刻・就寝時刻により、覚醒時の血圧の平均を昼間血圧、睡眠時の血圧の平均を夜間血圧、24 時間の測定値の平均を 24 時間血圧と定義した。次に示す測定値については、先行研究<sup>62</sup>に基づき解析から自動的に除外した：収縮期 BP<60 mmHg・平均 BP<40 mmHg；平均 BP>200 mmHg かつ／または収縮期 BP>250 mmHg であり、前後に同様の値が存在していないこと；脈圧 $\leq 10$  mmHg；脈圧、収縮期 BP、平均 BP、かつ／または心拍数が各測定値の直前または直後の値から 50%以上の急激な増減を示している場合。これより対象者 1 名当たり平均 2.8 回の測定値が除外された。

#### 3-3-2. 随時血圧測定

研究開始 (1986 年) から 2002 年 5 月までの間は UEDA USM700 マイクロフォン法による自動血圧計を用い、頸動脈超音波検査時には、2002 年 10 月以降は HEM907 (オムロンヘルスケア、京都、日本) を用いたオシロメトリック法

により、少なくとも 2 分間の座位安静の後に繰り返し 2 回の測定を行い、その平均値を CBP 値とした。

尚、ABP<sup>62</sup> 並びに CBP<sup>63</sup> 測定に用いられた血圧計の精度検定がなされ、Association for the Advancement of Medical Instrumentation (医療機器開発協会)<sup>64</sup> の基準に適合していることが確かめられている。

### 3-3-3. 高血圧基準の定義

ABP に関しては、ヨーロッパの各種研究と日本の大迫研究の共同研究に基づき、10 年間の脳心血管疾患発症及び死亡リスクに基づく ABP 基準値を調査した国際データベース IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcome)<sup>65</sup> に基づき、次に示すように定義した：24 時間血圧  $\geq 130/80$  mmHg、昼間血圧  $\geq 140/85$  mmHg、夜間血圧  $\geq 120/70$  mmHg。

CBP に関しては、2009 年 JSH ガイドライン<sup>16</sup> に基づき  $\geq 140/90$  mmHg と定義した。

### 3-4. 生化学検査値及び危険因子

sMg は、血清 0.5mL を用いてキシリジルブルー比色法により測定を行った。血清クレアチニンは、2001 年 7 月までは Jaffe 法(N=502)を、それ以降には酵素法(N=226)を用いて測定を行った。クレアチニンクリアランス(Ccr)は、DuBois の計算式で求めた体表面積で補正した Cockcroft-Gault 式を用いて算出した<sup>66,67</sup>： $Ccr (mL/min/1.73 m^2) = [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 1.73 / BSA (m^2) (\times 0.85 : \text{女性})] / [72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}]$ ； $BSA (m^2) = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (m)}^{0.725} \times 0.007184$ 。血清クレアチニンは、Jaffe 法で測定した場合よりも、酵素

法で測定した場合の方が低いことが報告されている<sup>68,69</sup>。したがって、日本人についてのエビデンス<sup>69</sup>に基づき、酵素法で測定した場合には 0.2 mg/dL を加算し Ccr の推定値を算出した。

高脂血症は、総コレステロール値 $\geq 220$  mg/dL、高脂血症治療薬の服用、かつ／または診療録において高脂血症の既往ありとして定義した。糖尿病は、空腹時血糖 $\geq 126$  mg/dL、随時血糖 $\geq 200$  mg/dL、ヘモグロビン A<sub>1c</sub> $\geq 6.5\%$ 、糖尿病治療薬の服用、かつ／または診療録において糖尿病の既往ありとして定義した。

喫煙歴、飲酒歴、降圧薬服用の有無に関しては、検診時の問診による自己申告及び診療録より得られた。体格指数 (body mass index; BMI) は、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した数値として定義した。

CVD 既往の有無については、問診にて心房細動既往、心疾患既往、または脳血管疾患既往を自己申告した者、心電図上心房細動がある者、または診療録において脳心血管疾患の既往を有していた者とした。

### 3－5．統計解析

sMg を 4 分位点で均等 4 分割し、各種電解質や危険因子などの対象者基礎特性との関連を、分散分析 (Analysis of Variance; ANOVA) 並びに  $\chi^2$  検定を用いて検討した。さらに、共分散分析 (Analysis of Covariance; ANCOVA) または多重ロジスティック回帰分析を用いて、年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、降圧薬の使用、24 時間 ABP (収縮期)、脳心血管疾患、高コレステロール血症、真性糖尿病、Ccr、血清ミネラル (ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン) で補正した sMg と頸動脈硬化指標 (連続平均 IMT とプラークの存在) の関連を検討した。多重ロジスティック回帰解析のオッズ比 (Odds ratio; OR) の傾向を表す傾向 *P* 値 (Trend *P*) は、4 分割した sMg が 1 分位上昇する毎の OR として評価した。次いで、sMg と頸動脈硬化指標との関連に対し ABP が及ぼす影響を調べ

るため、sMg（中央値で 2 分割）と ABP（高血圧の有無で 2 分割）を組み合わせた 4 分割と頸動脈硬化指標との関連を、ANCOVA あるいは多重ロジスティック回帰解析を適宜用いて検討した。ANCOVA では、群間比較の手法として Bonferroni 法を適用した。頸動脈硬化指標に対する sMg と各種危険因子の交互作用については、本研究では 24 時間 ABP（高血圧有り vs.高血圧無し）、性（男性 vs.女性）、年齢（65 歳未満 vs.65 歳以上）、降圧薬の使用（服薬有り vs.服薬無し）に関して評価した。

以上の統計解析は、SAS Ver. 9.1 ソフトウェア（SAS Institute、カリー、ノースカロライナ州、米国）を用いて実施した。連続変数は平均値±SD（多変量解析では 95%信頼区間）、カテゴリー変数はパーセントで表示した。P 値が 0.05、未満を統計学的有意とした。

## 4. 結果

### 4-1. 対象者基礎特性

本研究の対象者 728 名の sMg 値は 1.7~2.8 mg/dl の範囲内に存在した。BMI (平均±SD) は  $23.8 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$  であった。降圧薬服用者 40.1% (N=292)、うち 287 名で降圧薬に関する詳細な情報を収集できた。その 287 名のうち、利尿薬を使用していた者は 10 名であった。その他、基礎特性については、喫煙者 19.2% (N=140)、飲酒者 31.2% (N=227)、高脂血症既往歴者 40.4% (N=294)、糖尿病既往歴者 14.4% (N=105)、CVD 既往者 15.8% (N=115) であった。頸動脈硬化指標については、mean IMT は  $0.73 \pm 0.13 \text{ mm}$ 、プラーク有病者 38.1% (N=277) であった。ABP (収縮期 / 拡張期) については、24 時間  $125.7 \pm 12.5 / 73.6 \pm 7.5 \text{ mmHg}$ 、昼間  $131.5 \pm 13.6 / 77.8 \pm 8.2 \text{ mmHg}$ 、夜間  $114.6 \pm 13.8 / 65.6 \pm 7.9 \text{ mmHg}$  であった。CBP (収縮期 / 拡張期) については  $145.2 \pm 22.1 / 79.0 \pm 11.0 \text{ mmHg}$  であった。各種血圧基準に基づく高血圧有病率について、ABP 高血圧に関しては 24 時間 37.8% (N=275)、昼間 31.5% (N=229)、夜間 39.4% (N=287) であり、CBP 高血圧 60.6% (N=441) であった。

sMg で均等 4 分割した対象者基礎特性を表 1 に示す。sMg は ABP (収縮期・拡張期) との有意な関連を認めなかったが、CBP との間には有意な正の関連が認められた (収縮期  $P=0.0009$  ; 拡張期  $P=0.01$ )。頸動脈硬化指標に関しては、sMg は平均 IMT ( $P=0.001$ ) およびプラークを 2 個以上有する頻度 ( $P=0.009$ ) と有意な負の関連を認めたが、プラークを 1 個以上有する頻度との間には有意な関連を認めなかった ( $P=0.4$ )。

単変量解析で sMg が CBP と有意な正の関連を認めたことを踏まえ、その関連が各種危険因子とは独立したものかどうかを検討するため多変量解析を実施した。その結果、sMg 均等 4 分割と収縮期 CBP の間の正の関係は微弱であったが、依然として有意であった ( $P=0.02$ )。一方で、sMg と拡張期 CBP の有意な

関連は消失した ( $P=0.2$ )。

表 1 sMg で均等 4 分割した基礎特性 (N=728)

|                                    | I           | II            | III           | IV         | P      |
|------------------------------------|-------------|---------------|---------------|------------|--------|
| sMg                                | <2.1 mg/dL  | 2.1-2.2 mg/dL | 2.2-2.3 mg/dL | ≥2.3 mg/dL |        |
| N                                  | 182         | 137           | 140           | 269        |        |
| 年齢、年                               | 67±6        | 67±6          | 67±6          | 66±6       | 0.2    |
| 性別、男性 %                            | 34          | 36            | 32            | 28         | 0.4    |
| BMI、kg/m <sup>2</sup>              | 24±3        | 24±3          | 24±3          | 24±3       | 0.5    |
| 喫煙、%                               | 20          | 22            | 23            | 15         | 0.2    |
| 飲酒、%                               | 31          | 31            | 29            | 32         | 0.9    |
| 高脂血症%                              | 30          | 37            | 40            | 49         | 0.0008 |
| 糖尿病%                               | 15          | 15            | 13            | 14         | 0.9    |
| CVD 既往、%                           | 17          | 15            | 17            | 15         | 0.9    |
| 降圧薬服用、%                            | 37          | 42            | 40            | 41         | 0.7    |
| sMg、mg/dL                          | 1.9±0.1     | 2.1±0.0       | 2.2±0.0       | 2.4±0.1    | -      |
| sNa、mEq/L                          | 141.8±2.0   | 142.2±1.9     | 142.3±1.7     | 142.7±1.9  | 0.07   |
| sK、mEq/L                           | 4.4±0.5     | 4.5±0.7       | 4.6±0.6       | 4.8±0.7    | <.0001 |
| sCa、mg/dL                          | 9.1±0.3     | 9.2±0.4       | 9.3±0.4       | 9.3±0.4    | <.0001 |
| sIP、mg/dL                          | 3.4±0.6     | 3.3±0.7       | 3.2±0.6       | 3.1±0.6    | 0.002  |
| Ccr、<br>mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | 73.4±24.5   | 74.3±29       | 71.2±19.4     | 72.8±36.1  | 0.8    |
| T-Cho、mg/dL                        | 195.4±33.4  | 197.0±31.0    | 199.3±30.6    | 207.0±32.8 | 0.0007 |
| HDL-Cho、mg/dL                      | 54.7±14.6   | 57.7±14.8     | 55.8±14.5     | 58.9±15.0  | 0.02   |
| LDL-Cho、mg/dL                      | 114.0±28.9  | 114.2±28.2    | 117.6±26.5    | 122.2±30.2 | 0.01   |
| 中性脂肪、mg/dL                         | 140.5±102.1 | 124.3±57.5    | 131.6±69.9    | 128.7±70.8 | 0.3    |
| ABP、mmHg                           |             |               |               |            |        |
| 24 時間                              |             |               |               |            |        |
| 収縮期                                | 125.6±13.5  | 127.2±11.6    | 126.6±12.9    | 124.5±12   | 0.2    |
| 拡張期                                | 73±7.4      | 74.2±7.3      | 73.8±8.3      | 73.7±7.1   | 0.5    |
| 昼間                                 |             |               |               |            |        |
| 収縮期                                | 131.5±14.8  | 133±12.6      | 132.5±13.9    | 130.3±12.9 | 0.2    |
| 拡張期                                | 77.3±8.5    | 78.5±7.7      | 78.1±9.1      | 77.7±7.8   | 0.6    |
| 夜間                                 |             |               |               |            |        |
| 収縮期                                | 114.2±14.4  | 116.3±13.2    | 115.7±14.1    | 113.5±13.5 | 0.2    |
| 拡張期                                | 64.6±7.6    | 66.2±8.5      | 65.7±8.3      | 65.9±7.7   | 0.3    |
| CBP、mmHg                           |             |               |               |            |        |
| 収縮期                                | 140±21.7    | 144.2±19.9    | 148.6±24.6    | 147.5±21.6 | 0.0009 |
| 拡張期                                | 77±10       | 78.3±10.3     | 80.1±11.6     | 80.2±11.4  | 0.01   |
| Mean IMT、mm                        | 0.75±0.13   | 0.75±0.14     | 0.72±0.14     | 0.71±0.13  | 0.001  |
| プラーク ≥1, %                         | 42          | 41            | 35            | 36         | 0.4    |
| ≥2, %                              | 23          | 22            | 17            | 12         | 0.009  |

sNa, serum sodium; sK, serum potassium; sCa, serum calcium; sIP, serum inorganic phosphorus; T-Cho, total cholesterol

## 4-2. 血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標との関連

危険因子で補正後の sMg 均等 4 分割と頸動脈硬化指標との関連を表 2 に示す。sMg 低値は mean IMT 高値と有意な関連を認め[sMg 四分位数別の補正後 mean IMT (mm) (95%信頼区間) =0.75 (0.73~0.77) 、0.75 (0.73~0.77) 、0.72 (0.70~0.74) 、0.71 (0.70~0.73) ;  $P=0.004$ ]、sMg 低値はプラークを 2 個以上有する OR とも有意な関連を認めた [sMg 四分位数別の OR (95%信頼区間) =1.83 (1.03~3.26) 、1.88 (1.03~3.43) 、1.39 (0.75~2.59) 、1 (対照群) ; 傾向に関しては  $P=0.03$ ] 。sMg とプラーク 1 個以上有する OR との関連は認められなかった (表 2) 。sMg と頸動脈硬化指標の関連に対し、性別 (男性 vs.女性)、年齢 (65 歳以下 vs.65 歳以上)、降圧薬の使用 (服薬有り vs.服薬無し) の交互作用が存在するかどうかを検証したところ、有意な交互作用は認められなかった ; 交互作用  $P$  (mean IMT およびプラーク 2 個以上有する OR の  $P$  値) =性別 0.09 および 0.3、年齢 0.97 および 0.3、降圧薬服用 0.3 および 0.2。

表 2 各種危険因子で補正後の、sMg と頸動脈硬化指標との関連 (N=728)

|               | sMg 均等 4 分割 |             |             |             | Trend<br>$P$ |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
|               | I           | II          | III         | IV          |              |
| ANCOVA        | mm          | mm          | mm          | mm          |              |
|               | (95%CI)     | (95%CI)     | (95%CI)     | (95%CI)     |              |
| Mean IMT      | 0.75        | 0.75        | 0.72        | 0.71        | 0.004        |
|               | (0.73-0.77) | (0.73-0.77) | (0.70-0.74) | (0.70-0.73) |              |
| 多重ロジスティック回帰分析 | OR          | OR          | OR          | OR          |              |
|               | (95% CI)    | (95% CI)    | (95% CI)    | [対照]        |              |
| プラーク $\geq 1$ | 0.98        | 0.97        | 0.79        | 1           | 0.95         |
|               | (0.63-1.54) | (0.60-1.55) | (0.49-1.27) |             |              |
| $\geq 2$      | 1.83        | 1.88        | 1.39        | 1           | 0.03         |
|               | (1.03-3.26) | (1.03-3.43) | (0.75-2.59) |             |              |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、sK、sCa、sIP。



### 4-3. 24 時間自由行動下血圧および血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標のリスクの関係

sMg 低値 (中央値 2.2 mg/dL 未満) かつ ABP 高血圧 (24 時間  $\geq 130/80$  mm Hg、昼間  $\geq 140/85$  mm Hg、夜間  $\geq 120/70$  mm Hg) <sup>65</sup> は、補正後 mean IMT (図 4a と表 3) およびプラークを 2 個以上有する OR (図 4b と表 5) について各種危険因子とは独立して有意であったが、プラークを 1 個以上有する OR については有意ではなかった (表 4)。ABP が正常範囲内でも、sMg 低値は補正後 mean IMT 並びにプラークを 2 個以上有する OR と有意な関連が存在していた。sMg と ABP の交互作用について、mean IMT ( $P=0.96$ ) およびプラークを 2 個以上有する OR ( $P=0.4$ ) とともに有意性を認めなかった。

表 3 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合の mean IMT との関連  
(多変量解析)

|       | BP 基準         | sMg | N   | Mean IMT、mm [95%CI] | $P^*$  |
|-------|---------------|-----|-----|---------------------|--------|
| 24 時間 | <130/80       | 高   | 254 | 0.69 [0.68-0.71]    | (対照)   |
|       |               | 低   | 199 | 0.73 [0.72-0.75]    | 0.007  |
|       | $\geq 130/80$ | 高   | 155 | 0.74 [0.72-0.76]    | 0.003  |
|       |               | 低   | 120 | 0.77 [0.75-0.80]    | <.0001 |
| 昼間    | <140/85       | 高   | 281 | 0.70 [0.68-0.71]    | (ref)  |
|       |               | 低   | 218 | 0.74 [0.72-0.75]    | 0.005  |
|       | $\geq 140/85$ | 高   | 128 | 0.74 [0.72-0.76]    | 0.02   |
|       |               | 低   | 101 | 0.77 [0.75-0.80]    | <.0001 |
| 夜間    | <120/70       | 高   | 253 | 0.70 [0.68-0.71]    | (ref)  |
|       |               | 低   | 188 | 0.74 [0.72-0.76]    | 0.004  |
|       | $\geq 120/70$ | 高   | 156 | 0.74 [0.72-0.76]    | 0.005  |
|       |               | 低   | 131 | 0.76 [0.74-0.79]    | <.0001 |
| CBP   | <140/90       | 高   | 138 | 0.70 [0.68-0.72]    | (ref)  |
|       |               | 低   | 149 | 0.74 [0.72-0.76]    | 0.1    |
|       | $\geq 140/90$ | 高   | 271 | 0.72 [0.70-0.73]    | 1.0    |
|       |               | 低   | 170 | 0.75 [0.74-0.77]    | 0.003  |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、

sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は各種高血圧基準値に基づき 2 分割。

表 4 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合のプラークを 1 個以上有する OR  
(多変量解析)

|       | BP 基準   | sMg | N   | OR [95% CI]      | P*   |
|-------|---------|-----|-----|------------------|------|
| 24 時間 | <130/80 | 高   | 254 | 1                | (対照) |
|       |         | 低   | 199 | 1.33 [0.86-2.05] | 0.2  |
|       | ≥130/80 | 高   | 155 | 1.68 [1.04-2.70] | 0.03 |
|       |         | 低   | 120 | 1.34 [0.80-2.26] | 0.3  |
| 昼間    | <140/85 | 高   | 281 | 1                | (対照) |
|       |         | 低   | 218 | 1.26 [0.83-1.90] | 0.3  |
|       | ≥140/85 | 高   | 128 | 1.23 [0.75-2.02] | 0.4  |
|       |         | 低   | 101 | 0.95 [0.55-1.63] | 0.8  |
| 夜間    | <120/70 | 高   | 253 | 1                | (対照) |
|       |         | 低   | 188 | 1.21 [0.78-1.89] | 0.4  |
|       | ≥120/70 | 高   | 156 | 1.46 [0.91-2.33] | 0.1  |
|       |         | 低   | 131 | 0.95 [0.55-1.63] | 0.8  |
| CBP   | <140/90 | 高   | 138 | 1                | (対照) |
|       |         | 低   | 149 | 1.55 [0.90-2.69] | 0.1  |
|       | ≥140/90 | 高   | 271 | 1.61 [0.98-2.62] | 0.06 |
|       |         | 低   | 170 | 1.41 [0.83-2.40] | 0.2  |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、

sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は各種高血圧基準値に基づき 2 分割。

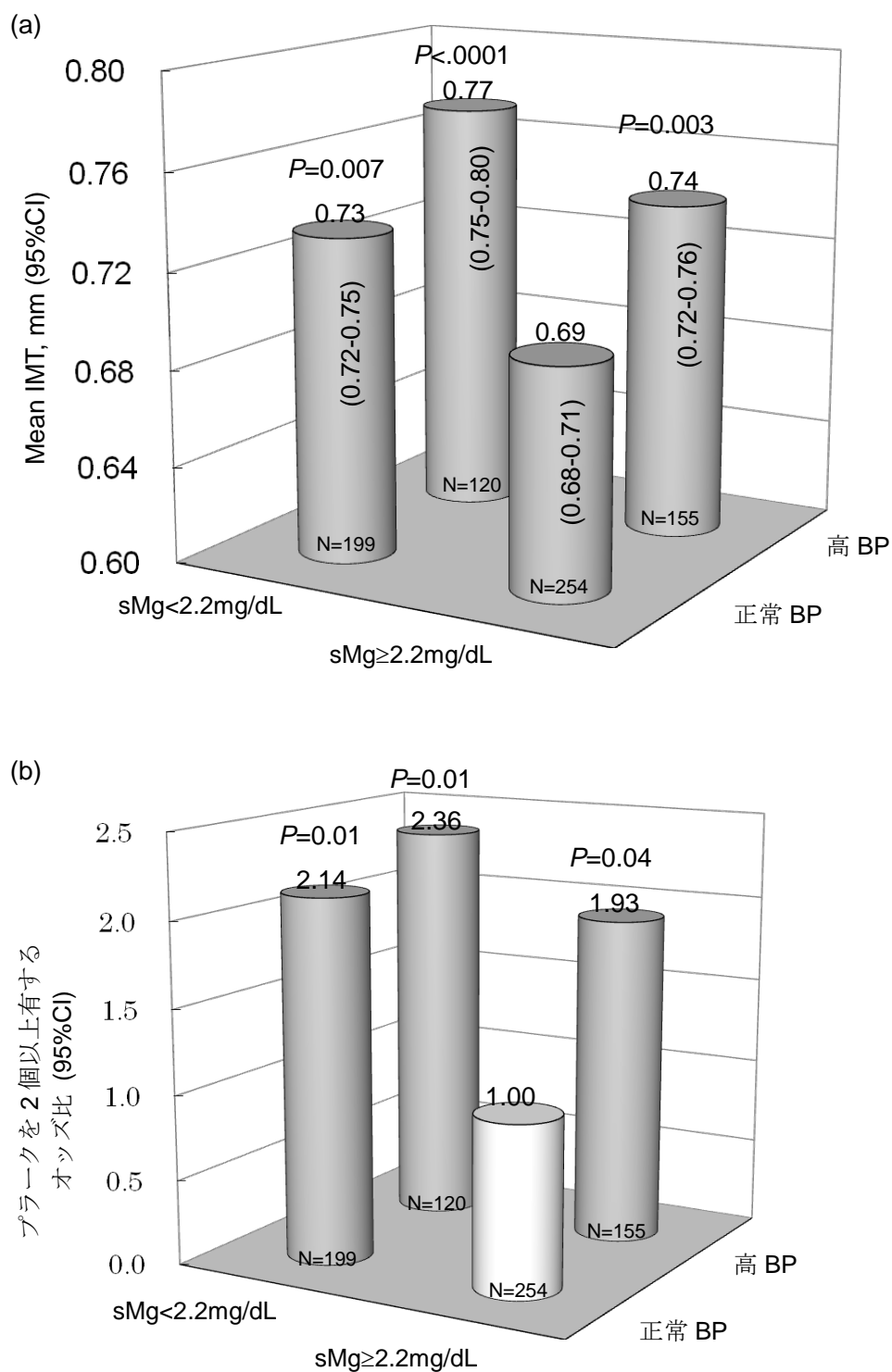
表 5 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合のプラークを 2 個以上有する OR  
(多変量解析)

|       | BP 基準   | sMg | N   | OR [95% CI]      | P*    |
|-------|---------|-----|-----|------------------|-------|
| 24 時間 | <130/80 | 高   | 254 | 1                | (対照)  |
|       |         | 低   | 199 | 2.14 [1.18-3.85] | 0.01  |
|       | ≥130/80 | 高   | 155 | 1.93 [1.02-3.64] | 0.04  |
|       |         | 低   | 120 | 2.36 [1.22-4.56] | 0.01  |
| 昼間    | <140/85 | 高   | 281 | 1                | (ref) |
|       |         | 低   | 218 | 1.99 [1.16-3.42] | 0.01  |
|       | ≥140/85 | 高   | 128 | 1.66 [0.87-3.18] | 0.1   |
|       |         | 低   | 101 | 1.93 [1.00-3.74] | 0.05  |
| 夜間    | <120/70 | 高   | 253 | 1                | (ref) |
|       |         | 低   | 188 | 2.07 [1.15-3.75] | 0.02  |
|       | ≥120/70 | 高   | 156 | 1.73 [0.92-3.25] | 0.09  |
|       |         | 低   | 131 | 2.16 [1.14-4.10] | 0.02  |
| CBP   | <140/90 | 高   | 138 | 1                | (ref) |
|       |         | 低   | 149 | 2.56 [1.18-5.54] | 0.02  |
|       | ≥140/90 | 高   | 271 | 1.96 [0.95-4.03] | 0.07  |
|       |         | 低   | 170 | 2.69 [1.28-5.65] | 0.009 |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、

sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は各種高血圧基準値に基づき 2 分割。

図 4 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合の頸動脈硬化指標との関連



補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、

sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は 130/80mmHg で 2 分割。

#### 4-3-1. 降圧薬非服用者でサブ解析

sMg、24 時間 ABP、頸動脈硬化指標の関連に対する降圧薬の影響を除外するため、降圧薬非服用者 (N=436) を対象にサブ解析を実施した。その結果、全対象者で検討した場合と同様の関連が観察された (表 6-8)。

表 6 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合の mean IMT との関連

(降圧薬非服用者 N=436)

| BP 基準 |         | sMg | N   | Mean IMT, mm [95%CI] | P*    |
|-------|---------|-----|-----|----------------------|-------|
| 24 時間 | <130/80 | 高   | 254 | 0.68 [0.66-0.71]     | (対照)  |
|       |         | 低   | 199 | 0.72 [0.70-0.74]     | 0.03  |
|       | ≥130/80 | 高   | 155 | 0.73 [0.70-0.76]     | 0.04  |
|       |         | 低   | 120 | 0.74 [0.71-0.78]     | 0.006 |
| CBP   | <140/90 | 高   | 138 | 0.68 [0.66-0.71]     | (対照)  |
|       |         | 低   | 149 | 0.72 [0.69-0.74]     | 0.3   |
|       | ≥140/90 | 高   | 271 | 0.70 [0.68-0.72]     | 1.0   |
|       |         | 低   | 170 | 0.74 [0.71-0.76]     | 0.02  |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は各種高血圧基準値に基づき 2 分割。

表 7 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合のプラークを 1 個以上有する OR

(降圧薬非服用者 N=436)

| BP 基準 |         | sMg | N   | OR [95% CI]      | P*    |
|-------|---------|-----|-----|------------------|-------|
| 24 時間 | <130/80 | 高   | 254 | 1                | (対照)  |
|       |         | 低   | 199 | 1.16 [0.68-2.00] | 0.6   |
|       | ≥130/80 | 高   | 155 | 1.69 [0.85-3.37] | 0.1   |
|       |         | 低   | 120 | 1.22 [0.59-2.52] | 0.6   |
| CBP   | <140/90 | 高   | 138 | 1                | (ref) |
|       |         | 低   | 149 | 0.99 [0.51-1.93] | 1.0   |
|       | ≥140/90 | 高   | 271 | 1.07 [0.58-1.97] | 0.8   |
|       |         | 低   | 170 | 1.14 [0.59-2.21] | 0.7   |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は各種高血圧基準値に基づき 2 分割。

表 8 sMg と血圧レベルを組み合わせた場合のプラークを 2 個以上有する OR  
(降圧薬非服用者 N=436)

|       | BP 基準   | sMg | N   | OR [95% CI]      | P*   |
|-------|---------|-----|-----|------------------|------|
| 24 時間 | <130/80 | 高   | 254 | 1                | (対照) |
|       |         | 低   | 199 | 2.56 [1.19-5.52] | 0.02 |
|       | ≥130/80 | 高   | 155 | 1.03 [0.34-3.18] | 0.96 |
|       |         | 低   | 120 | 2.92 [1.14-7.51] | 0.03 |
| CBP   | <140/90 | 高   | 138 | 1                | (対照) |
|       |         | 低   | 149 | 3.00 [1.15-7.84] | 0.02 |
|       | ≥140/90 | 高   | 271 | 1.05 [0.39-2.83] | 0.9  |
|       |         | 低   | 170 | 2.48 [0.94-6.52] | 0.07 |

補正項目：年齢、性別、喫煙、飲酒、降圧薬服用、CVD 既往、高脂血症、糖尿病、Ccr、sNa、

sK、sCa、sIP。sMg は中央値 2.2mg/dL で 2 分割。血圧は各種高血圧基準値に基づき 2 分割。

## 5. 考察

今回の横断的検討より、日本人一般住民において、sMg 低値レベルと頸動脈硬化指標（危険因子で補正後の mean IMT 並びにプラーク 2 個以上の存在）との間に有意な関連が認められた。さらに、ABP が正常範囲内であっても低 sMg が頸動脈硬化と有意な関連を認めた。このことから、ABP レベルとは独立して sMg 低値が頸動脈硬化指標と有意な関連を見出した最初の研究である。本研究結果より、一般の集団においては sMg 低値がアテローム性硬化症と動脈硬化症のマーカーとして重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

### 先行研究の知見

先行研究より、冠動脈バイパス移植術後の場合<sup>70</sup>やアテローム性硬化症が進行している場合（症候性末梢動脈疾患）<sup>71</sup>等の重度の合併症を伴う患者では、sMg 低値は主要な心臓イベント（心電図上異常 Q 波を伴う心筋梗塞および全死亡）や神経学的イベント（虚血性脳卒中および頸動脈再かん流）のリスクが上昇することが示されてきた。さらに、幼児期から思春期の 1 型糖尿病患者を対象とした研究より、sMg 低値は mean IMT の増加をはじめとする早期アテローム性硬化症と有意な関連を有していることが示されている<sup>72</sup>。こうした結果は、CVD 合併症を有する患者では Mg の枯渇がアテローム性硬化症の発症と一層密接に関連していることを示唆している。

### 血清マグネシウム濃度と随時血圧の関連の妥当性について

本研究では、危険因子で補正後もなお、sMg と CBP の間には正の有意な関連が存在していた。著者の研究の一般化の程度について検討するため、著者の研究結果と他の民族を対象とした研究結果との比較を実施した。それによれば、対象者のほぼ全員が白人とアフリカ系米国人（年齢：45～64 歳）を対象とした

ARIC 研究では、sMg と CBP 収縮期の間に有意な負の関連が存在していた<sup>40</sup>。一方、カナダ人集団（年齢：19～62 歳）を対象とした研究では、sMg と CBP の間に有意な関連を認めなかった<sup>73</sup>。このように知見が一貫しないことから、sMg が CBP と 1 対 1 で関連しているかどうか、そして、未知の危険因子がこの関連に影響を及ぼしているのかどうかについて現時点では言及できない。そのため、CBP よりも脳心血管疾患リスクに対する予測精度が高い ABP に着目して検討することが有用であると考えられる<sup>12,74</sup>。

## 考えられる機序

sMg 低値と頸動脈硬化指標の有意な関連については、以下に示す機序が関係していると考えられる。実験的な研究より、細胞外 Mg が低い場合、炎症性サイトカインの増加、脂質酸化、内皮細胞成長の抑制を通してアテローム性硬化症の進行が加速することが示されている<sup>75,76</sup>。齧歯動物を用いた研究では、DNA 修復のための酵素機能にはイオン化 Mg が必須補因子となって作用しうることが示されている<sup>77</sup>。

## 本研究結果の一般化について

sMg 低値と mean IMT 高値の有意な関連については、ARIC 研究<sup>40</sup>と本研究で知見が一致している。ARIC 研究の対象者の大半は白人あるいはアフリカ系米国人で本研究の対象者全員が日本人であることから、sMg 低値と IMT 高値の関連についてはこれら 2 つの疫学研究の結果からある程度一般化することが可能であると考えられる。一方、sMg レベルとプラークの関連を検討した研究は現時点では存在しないため、本結果の一般化については他の民族集団や文化集団を対象にしたさらなる検証が必要である。



## 血清マグネシウム濃度と各種対象者基礎特性との関連について

sMg 四分位数と糖尿病、BMI、脂質等の対象者基礎特性の関連の妥当性については現時点では明らかにすることはできなかった。ARIC 研究<sup>45</sup>ならびにアフリカ系米国人とヒスパニック系の被験者を対象とした疫学研究<sup>78</sup>では、sMg 低値と糖尿病有病の間に有意な関連を認めていた。しかしながら、sMg 低値と BMI 高値の間に有意な関連が認められたのは ARIC 研究だけであった<sup>45</sup>。本研究での sMg と脂質指標（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール）の関連は、ARIC 研究<sup>45</sup>およびカナダ人を対象とした横断研究<sup>73</sup>の結果と同様であった。以上を踏まえると、sMg と脂質の正の関連は、これらの結果からある程度一般化することが可能であると考えられる。

## 研究限界

本研究には複数の限界が存在している。まず第 1 に、降圧薬、とくに尿中 Mg 排泄を増加する可能性がある利尿薬の影響を考慮しなければならない。本研究では、利尿薬を使用していた対象者はわずか 10 名だけで、さらに sMg と降圧薬はと頸動脈硬化指標に対し有意な交互作用を認めなかった（交互作用  $P \geq 0.2$ ）。さらに、降圧薬非服用者（N=436）を対象に実施したサブ解析では、全体解析のときと同様、sMg 低値と頸動脈硬化指標との間に有意な関連が認められた。したがって、sMg 低値と頸動脈硬化指標リスクとの関連は、利尿薬を含む降圧薬とは独立したものであることが示唆される。第 2 に、本知見を一般化する際、本研究の対象者全体のうち 30%のみが解析に同意していたことから、選択バイアスの影響を考慮しなければならない。しかしながら、本研究で用いた IMT 値は、プラークのない領域で IMT を測定していた他の大規模集団を対象とした研究における数値と同程度<sup>58,61</sup>であったことから、選択バイアスはある程度限局した範囲内であると考えられることができる。

## 第 1 章の結論

結論として、日本の高齢一般住民、主に日本人女性を多く含む対象者において、ABP 高値かつ sMg 低値は、mean IMT 並びにプラークなどの頸動脈硬化指標のリスクと密接に、かつ危険因子とは独立して関連していることが示された。この先、本研究対象者とは異なる基礎特性を有する者を対象にしてさらなる研究を実施し、sMg と種々の CVD リスクの関連を詳細に検討することの必要性が示唆された。

## 〈第 2 章〉

喫煙習慣は男性における家庭血圧値・血圧日間  
変動の脳卒中発症リスクを上昇させるか？

*The Impact of Home Blood Pressure,  
Day-by-day Blood Pressure Variability and  
Smoking on the Risk of Stroke in Japanese men:  
the Ohasama study.*

## 1. 序論

高血圧と喫煙は、ともに **CVD** の主要なリスクであることが広く知られている<sup>79,80</sup>。実際、血圧の上昇と喫煙は互いに交互作用的に頸動脈内膜中膜厚<sup>81</sup>、冠動脈性心疾患<sup>82</sup>、脳卒中<sup>83</sup> のリスクを上昇させる可能性があることが示されてきた。しかしながら、喫煙と高血圧が交互作用的に **CVD** に関連するかどうかについては、交互作用の存在を支持していない研究<sup>84,85</sup> も存在し、知見は一貫していない。しかしながら、先述の研究ではいずれも **CBP** が血圧評価に用いられている。**CBP** には白衣効果や観察者バイアス、因果関係希釈バイアス<sup>9,86</sup> などの潜在的なバイアスを含む可能性を大迫研究の先行研究より報告しており<sup>80-85,87</sup>、こうした研究限界が先述の知見に一部関係しているものと推察される。

大迫研究のこれまでの知見より、非医療環境下で自己測定された **HBP** が個人の血圧をより正確に反映し、**CBP** に比して高い **CVD** 予後予測能を有することが示されてきている<sup>2,9,88</sup>。さらに、近年、受動喫煙暴露群が非暴露群に比して **HBP** が有意に高値を示すことが示され<sup>27</sup>、これより **HBP** 測定は、受動喫煙という血圧に対する比較的小さな影響をも検出しうる可能性が示唆されている。

**HBP** を毎日、長期間測定することによって得られる血圧日間変動 (**day-by-day blood pressure variability**) は、優れた将来の **CVD** 死亡の予後予測能に有していると可能性が示唆されている<sup>17</sup>。しかしながら、血圧日間変動の脳卒中発症予測能、さらにこの関連に喫煙がどのように影響を及ぼすかについて検討した研究はこれまでに存在していない。

## 2. 目的

本研究の目的は、HBP パラメーター（平均値並びに日間変動）の脳卒中発症予測能に対し、喫煙習慣が及ぼす影響を前向きに検討することとした。具体的には、HBP と喫煙は脳卒中発症に対し交互作用を有するかどうかに関する検証、並びに喫煙習慣の有無で層別解析を実施した。

### 3. 方法

#### 3-1. 対象者

大迫研究の概要は序並びに第 1 章に記述したとおりである。1988 年から 1995 年までの期間に、少なくとも 35 歳に達し、大迫町の 4 つの地区に居住していた 4969 名を本研究の対象とした<sup>11,88,89</sup>。そのうち、看護師の訪問時間帯に在宅していなかった者 (N=1057)、入院していた者 (N=166)、重度の障害を有していた者 (N=94) は本研究対象から除外した。その 3652 名中 2917 名 (80%) がベースライン時調査並びに追跡調査に参加した。除外者 478 名の内訳は次に示す通りである：HBP 値を入手することができなかった者 53 名、HBP 測定回数が 10 回未満<sup>17</sup>のために日間変動を算出することができなかった者 425 名。初発脳卒中のリスクを検討するため、脳卒中既往歴を有していた 114 名を本研究対象から除外した。女性喫煙者の割合が低率であった (2.1%) ため、最終的に女性 (N=1423) を解析対象から除外し、最終的に男性 902 名を本研究の対象者とした。尚、本研究は、東北大学医学部と大迫町の各倫理委員会より承認を受けている。また、対象者全員より文書によるインフォームドコンセントを得ている。

#### 3-2. 家庭血圧測定

HBP は 4 週間連日、自動血圧測定機器 HEM 401C (オムロンヘルスケア株式会社、京都、日本) を用いて対象者自身により自己測定された。起床後 1 時間以内に少なくとも 2 分間安静にした後、座位で血圧測定を行った<sup>5,8</sup>。HBP 値と日間変動については、各対象者内における測定値の平均値および SD としてそれぞれ算出した<sup>17,18</sup>。

#### 3-3. データ収集

各種危険因子に関するデータ収集の方法、並びに各種既往歴の定義について

は第 1 章と同様である。

### 3－4．追跡と脳卒中の評価

本研究では 2007 年 5 月 31 日までの追跡データを使用した。初発脳卒中をイベントとし、内訳を国際疾病分類第 10 版 (International Classification of Diseases; ICD-10) に基づいて定義した：脳梗塞 (ICD-10 コード 163)、脳出血 (161)、クモ膜下出血 (160)。各対象者の追跡打ち切りは、次に示す項目が発生した場合と定義した：脳卒中発症、死亡、追跡不能 (転居などによる)、追跡終了。

### 3－5．統計解析

対象者 902 名のベースライン時基礎特性については、それぞれ ANOVA 並びに  $\chi^2$  検定を用いて検討した。1000 人年当たりの脳卒中発症率を、HBP パラメーターを 4 分割し算出した。HBP 値 1SD 上昇ごとの脳卒中発症のハザード比 (hazard ratio; HR) を、年齢、喫煙 (喫煙で層別解析時には削除)、飲酒、心疾患既往、糖尿病、高脂血症、降圧薬服用について補正した Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。日間変動 1SD 上昇ごとの HR についてはさらに HBP 収縮期で補正を行った。脳卒中発症に対する HBP パラメーターと喫煙の交互作用を検討するため、Cox 比例ハザードモデル式に交互作用変数[HBP パラメーター×喫煙]を追加して検討を行った。喫煙による層別解析を実施する際には、非喫煙者を「非喫煙群 (N=391)」、現在並びに過去喫煙者を「喫煙群 (N=511)」として定義した。統計解析には SAS Ver. 9.1 ソフトウェア (SAS Institute、カリフォルニア州、米国) を使用し、 $P<0.05$  を統計的に有意とみなした。

## 4. 結果

### 4-1. ベースライン時基礎特性

本研究対象者 902 名のベースライン時基礎特性を表 9 に示す。喫煙歴 (非喫煙・過去喫煙・現在喫煙) によって対象者を 3 群に分けて比較検討を行ったところ、3 群間で有意差が認められた基礎特性は年齢 ( $P<0.0001$ )、降圧薬服用 ( $P=0.006$ ) であった。HBP パラメーターを含むその他の基礎特性に関しては、喫煙歴で分けた 3 群間で有意差は認められなかった ( $P\geq 0.05$ )。

表 9 対象者 男性 902 名のベースライン時基礎特性

|                       | 全対象者       | 喫煙歴        |            |            | <i>P</i> |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
|                       |            | 非喫煙        | 過去 (やめた)   | 現在         |          |
| N、人                   | 902        | 391        | 94         | 417        |          |
| 年齢、年                  | 58.6±12.2  | 60.5±12.1  | 62.3±11.4  | 56.1±12.0  | <.0001   |
| BMI、kg/m <sup>2</sup> | 23.2±2.6   | 23.5±2.5   | 22.8±2.8   | 23.1±2.7   | 0.05     |
| 飲酒、%                  | 67.1       | 63.8       | 69.4       | 63.8       | 0.3      |
| 糖尿病、%                 | 10.1       | 10.7       | 11.7       | 9.1        | 0.6      |
| 高脂血症、%                | 18.9       | 17.9       | 19.2       | 19.7       | 0.8      |
| 心疾患既往、%               | 0.7        | 0.5        | 0.0        | 1.0        | 0.5      |
| 降圧薬服用、%               | 26.1       | 31.0       | 27.7       | 21.1       | 0.006    |
| HBP、mmHg              |            |            |            |            |          |
| 平均値                   |            |            |            |            |          |
| 収縮期                   | 127.8±14.6 | 128.2±14.7 | 127.8±16.5 | 127.3±14.2 | 0.7      |
| 拡張期                   | 78.8±9.6   | 79.2±9.3   | 78.6±10.6  | 78.5±9.5   | 0.5      |
| 血圧日間変動                |            |            |            |            |          |
| 収縮期                   | 8.4±3.1    | 8.5±3.1    | 8.8±3.2    | 8.3±3.2    | 0.4      |
| 拡張期                   | 6.4±2.2    | 6.4±2.3    | 6.2±2.0    | 6.4±2.2    | 0.6      |

値は平均値±SD あるいは%で表記。*P* 値の算出には、連続変数に関しては分散分析、カテゴリ

一変数に関しては $\chi^2$ 検定を使用。



## 4-2. 追跡結果並びに脳卒中発症

対象者 902 名のうち、追跡不能 29 名 (3%)、死亡者 67 名 (30% ; うち、脳卒中死亡 62 名) であった。追跡調査期間 (中央値 : 13.1 年) 中に、初発脳卒中発症 123 名の内訳は次に示す通りである : 脳梗塞 89 名 (72%)、脳出血 28 名 (23%)、クモ膜下出血 4 名 (3%)、不明 2 名 (2%)。

表 10 には、対象者間 HBP パラメーターの 1SD 上昇毎の脳卒中発症 HR を示す。収縮期血圧値 ( $P<0.0001$ ) と血圧変動 ( $P=0.03$ ) は共に有意に脳梗塞発症を予測したが、一方、脳出血との有意な関連は認められなかった ( $P\geq 0.1$ )。クモ膜下出血との関連については、追跡期間を通じた発症数が 4 例のみのため解析できなかった。

表 10 対象者 男性 902 名の脳卒中発症 HR

| イベント名  | 発症者数 | 収縮期血圧値 |           |          | 収縮期変動 |           |          |
|--------|------|--------|-----------|----------|-------|-----------|----------|
|        |      | HR     | 95% CI    | <i>P</i> | HR    | 95% CI    | <i>P</i> |
| 全脳卒中   | 123  | 1.59   | 1.32-1.92 | <.0001   | 1.15  | 0.96-1.38 | 0.1      |
| 脳梗塞    | 89   | 1.59   | 1.28-1.98 | <.0001   | 1.26  | 1.02-1.55 | 0.03     |
| 脳出血    | 28   | 1.39   | 0.91-2.13 | 0.1      | 0.97  | 0.65-1.46 | 0.9      |
| クモ膜下出血 | 4    | NA     |           |          | NA    |           |          |

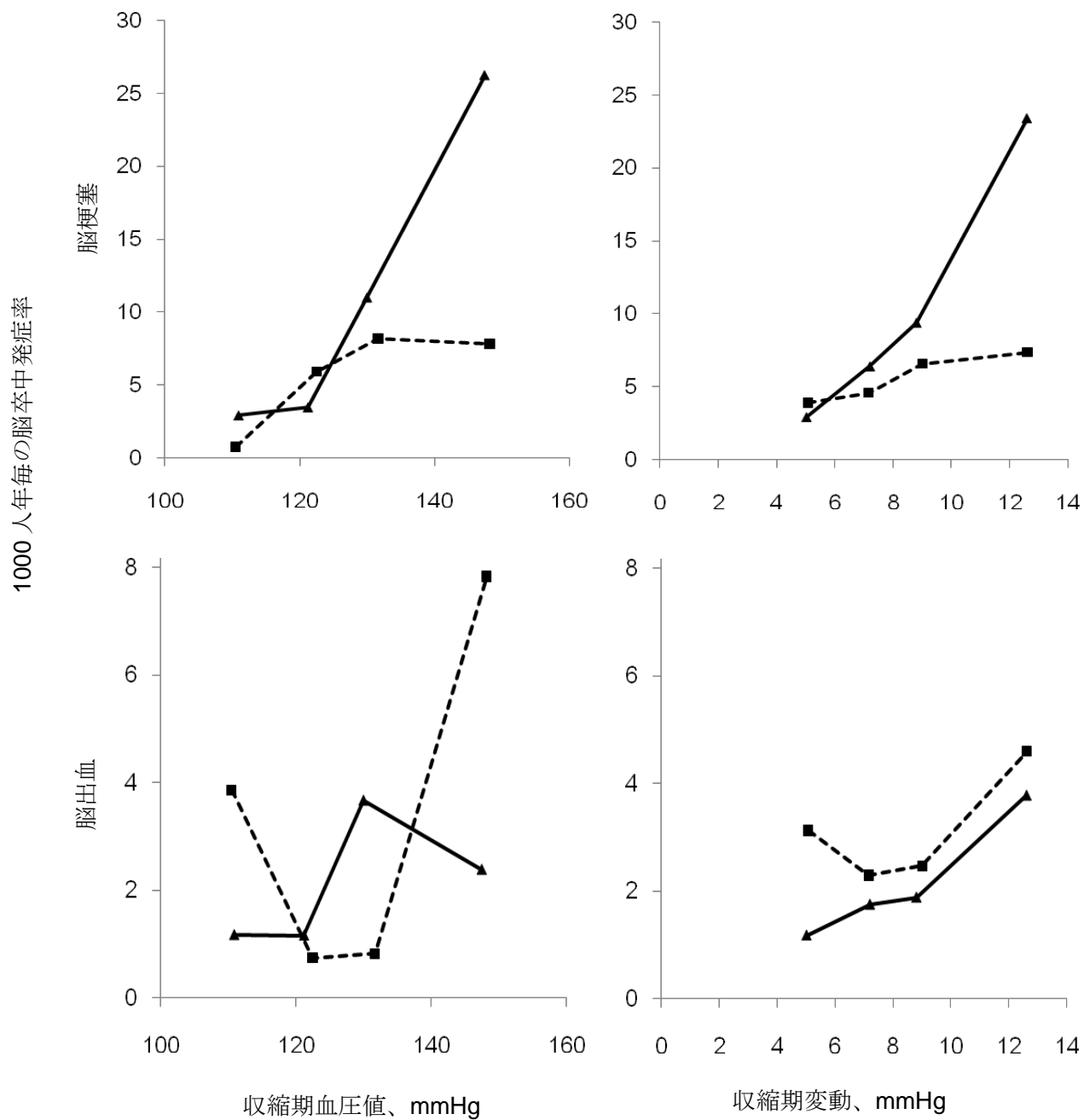
NA: not analyzed (解析不可能)。クモ膜下出血の発症者は 4 名と少なく、解析できなかった。

対象者間 HBP パラメーター 1SD 上昇毎の脳卒中発症ハザード比 (hazard ratio: HR) を示す。対象者間 1SD の値は、表 9 より HBP 収縮期 14.6mmHg、収縮期変動 3.1mmHg とした。補正項目は、年齢、喫煙、飲酒、心疾患既往、糖尿病、高脂血症、降圧薬服用とした。収縮期変動のハザード比を検討する際には、さらに収縮期血圧値を補正項目に盛り込んだ。

### 4－3．喫煙による層別解析

まず、脳梗塞発症に対する、HBP パラメーターと喫煙の交互作用を検討した結果、有意な交互作用が認められた：収縮期血圧値  $P=0.021$ 、血圧変動  $P=0.017$ 。従って、続いて喫煙による層別解析を実施した。HBP パラメーター均等 4 分割した場合の 1000 人年当たりの脳卒中発症率を図 5 に示す。その結果、喫煙群 (N=511) では HBP パラメーター 4 分割と脳梗塞発生率との間に直線的な関連が認められたが、非喫煙群 (N=391) ではそのような関連は認められなかった。一方、脳出血発症については、喫煙の有無にかかわらず、HBP パラメーターとの直線的な関連は認められなかった。

図 5 1000 人年毎の脳卒中発症率



プロットは、HBP パラメーターの値を均等 4 分割した場合の値を示している。

—— : 喫煙群 (N=511)、 - - - : 非喫煙群 (N=391)

図 6 並びに 7 に、喫煙で層別化した対象者間 HBP パラメーターの 1SD 上昇毎の脳卒中発症 HR を示す。喫煙群 (N=511) では、収縮期血圧値、血圧変動、共に有意な脳梗塞発症予測能を有していた。一方、非喫煙群 (N=391) では脳梗塞発症との有意な関連は認められなかった。脳出血発症については、喫煙の有無にかかわらず HBP パラメーターとの関連は認められなかった。

図 6 収縮期血圧値 1SD 上昇毎の脳卒中発症ハザード比

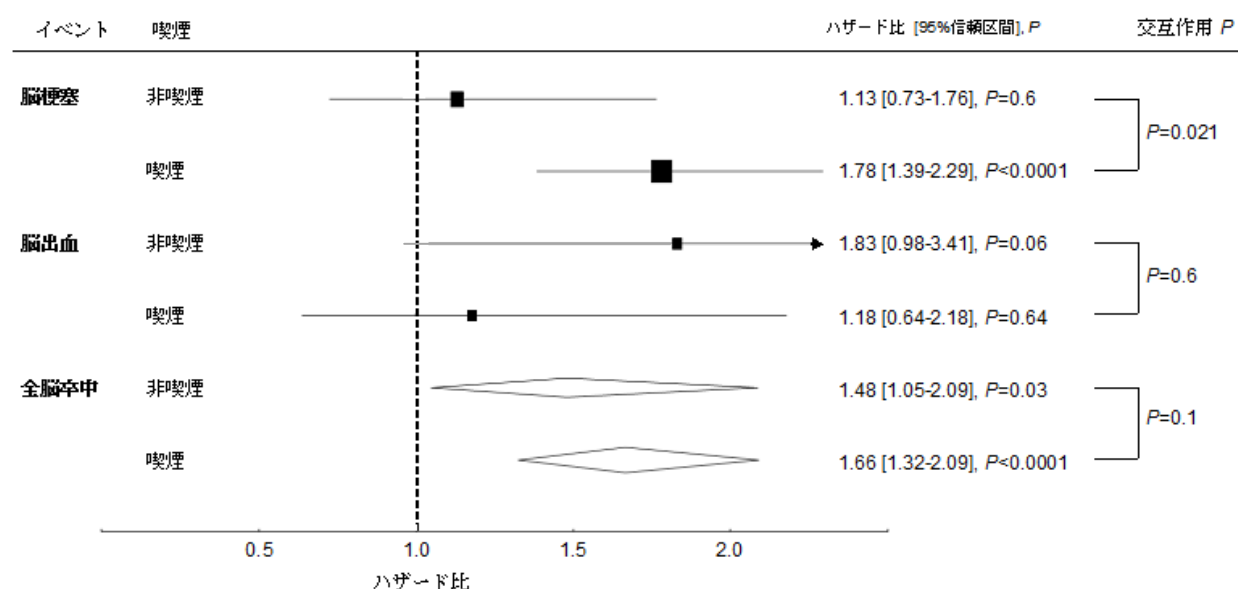
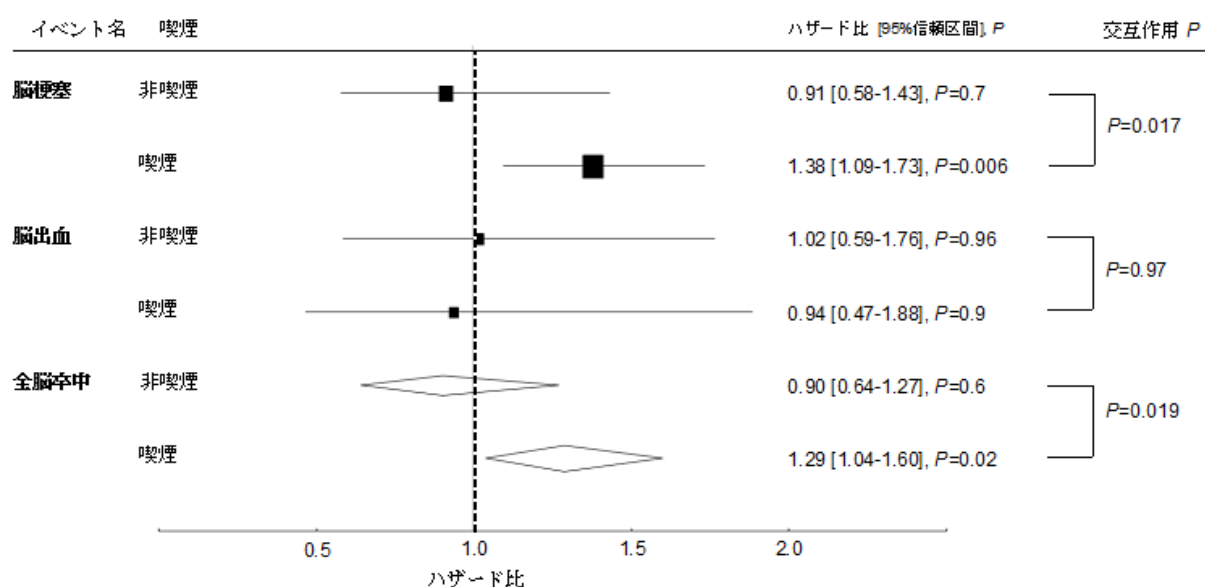


図 7 収縮期変動 1SD 上昇毎の脳卒中発症ハザード比



対象者間 HBP パラメーター1SD 上昇毎の脳卒中発症ハザード比 (hazard ratio: HR) を示す。対象者間 1SD の値は、表 9 より HBP 収縮期 14.6mmHg、収縮期変動 3.1mmHg とした。補正項目は、年齢、飲酒、心疾患既往、糖尿病、高脂血症、降圧薬服用とした。収縮期変動のハザード比を検討する際には、さらに収縮期血圧値を補正項目に盛り込んだ。

## 4-4. 各種因子の影響を考慮したサブ解析

### 4-4-1. 降圧薬非服用者でサブ解析

降圧薬服用の影響を除外するため、降圧薬非服用者 (N=667) を対象にサブ解析を実施した (表 11)。その結果、収縮期血圧値と脳梗塞発症との有意な関連は持続したが、収縮期血圧変動と脳梗塞発症の有意な関連は認められなかった。

表 11 降圧薬非服用者 667 名の脳卒中発症 HR

| イベント名 | 発症者数 | 収縮期血圧値 |           |       | 収縮期変動 |           |      |
|-------|------|--------|-----------|-------|-------|-----------|------|
|       |      | HR     | 95% CI    | P     | HR    | 95% CI    | P    |
| 全脳卒中  | 67   | 1.50   | 1.15-1.96 | 0.003 | 0.94  | 0.70-1.27 | 0.7  |
| 脳梗塞   | 45   | 1.61   | 1.17-2.21 | 0.003 | 1.01  | 0.70-1.45 | 0.97 |
| 脳出血   | 17   | 0.96   | 0.52-1.76 | 0.9   | 0.67  | 0.34-1.31 | 0.2  |

対象者間 HBP パラメーター1SD 上昇毎の脳卒中発症ハザード比 (hazard ratio: HR) を示す。対象者間 1SD の値は、表 9 より HBP 収縮期 14.6mmHg、収縮期変動 3.1mmHg とした。補正項目は、年齢、喫煙、飲酒、心疾患既往、糖尿病、高脂血症とした。収縮期変動のハザード比を検討する際には、さらに収縮期血圧値を補正項目に盛り込んだ。

#### 4-4-2. 現在喫煙者のみを対象にサブ解析

続いて、喫煙のより直接的な影響を検証するため、「喫煙群」から過去喫煙者 (N=94) を除外し、現在喫煙者 (N=417) のみを対象に HBP パラメーターと脳梗塞発症との関連を検討した (表 12)。その結果、過去喫煙者を除外した場合においても、HBP パラメーターと脳梗塞発症の有意な関連は持続した。

表 12 現在喫煙者 417 名の脳卒中発症 HR

| イベント名 | 発症者数 | 収縮期血圧値 |           |        | 収縮期変動 |           |       |
|-------|------|--------|-----------|--------|-------|-----------|-------|
|       |      | HR     | 95% CI    | P      | HR    | 95% CI    | P     |
| 全脳卒中  | 60   | 1.87   | 1.44-2.45 | <.0001 | 1.27  | 1.00-1.61 | 0.046 |
| 脳梗塞   | 47   | 2.10   | 1.56-2.82 | <.0001 | 1.35  | 1.05-1.74 | 0.02  |
| 脳出血   | 11   | 1.21   | 0.60-2.41 | 0.6    | 0.99  | 0.48-2.03 | 0.98  |

対象者間 HBP パラメーター1SD 上昇毎の脳卒中発症ハザード比 (hazard ratio: HR) を示す。対象者間 1SD の値は、表 9 より HBP 収縮期 14.6mmHg、収縮期変動 3.1mmHg とした。補正項目は、年齢、飲酒、心疾患既往、糖尿病、高脂血症、降圧薬服用とした。収縮期変動のハザード比を検討する際には、さらに収縮期血圧値を補正項目に盛り込んだ。

#### 4-4-3. 血圧変動の指標として変動係数を用いた場合のサブ解析

さらに、今回血圧変動の指標として SD を用いたが、その妥当性を検証するため、SD に HBP 平均値を除して変動係数 (coefficients of variation: CV) を算出し、SD の代わりに CV を使用して先述の解析を実施した (表 13)。その結果、CV を血圧変動の指標として用いた場合の脳卒中発症 HR は、SD を指標として用いた場合の脳卒中発症 HR と同様であったことから、本研究手法の妥当性が確かめられた。

表 13 血圧変動の指標として変動係数を用いた場合の脳卒中発症 HR

| イベント名 | 発症者数 | 収縮期変動係数 |           |        |
|-------|------|---------|-----------|--------|
|       |      | HR      | 95% CI    | P      |
| 全脳卒中  | 123  | 1.11    | 1.04-1.20 | 0.003  |
| 脳梗塞   | 89   | 1.16    | 1.07-1.25 | 0.0004 |
| 脳出血   | 28   | 1.02    | 0.87-1.20 | 0.8    |

HBP 変動係数が 1 上昇毎の脳卒中発症ハザード比 (hazard ratio: HR) を示す。補正項目は、年齢、喫煙、飲酒、心疾患既往、糖尿病、高脂血症、降圧薬服用とした。



## 5. 考察

本研究結果より、HBP 測定で求められる収縮期血圧値並びに血圧変動の高値は、将来の脳梗塞発症と有意な関連を認めていた。脳梗塞発症に対し HBP パラメーターと喫煙は有意な交互作用を有しており、さらに、HBP パラメーターは喫煙群においてのみ有意な脳梗塞発症予測能を有していた。

### 先行研究の知見

先行研究からの知見より、血圧と喫煙は共に重大な CVD リスクであることは広く知られている<sup>79,80</sup>。しかしながら、CVD リスクに対する血圧と喫煙の間に交互作用が存在するか否かについては、本研究のみならず他研究も含めた知見の一層の蓄積が必要であろうと考えられる。先行研究からの知見を以下に示す。

米国人一般住民を対象とした大規模疫学研究 ARIC 研究からの知見によれば、高血圧 (CBP  $\geq 140/90$  mmHg で定義) に喫煙習慣が加わることで、IMT がより一層進行する可能性が示唆されている<sup>90</sup>。一方、ARIC 研究とは対照的な知見として、アジア・環太平洋地域の各種コホート研究を統括した the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) のサブ解析によれば、CBP の脳卒中リスク予測能は、喫煙群－非喫煙群間で相違は認められなかったと報告している<sup>80</sup>。

上記に示した研究は血圧評価に CBP を用いた疫学研究であったが、24 時間 ABP を血圧評価に用いたデンマーク人男女 1700 名を対象とした縦断的検討によれば、喫煙者の 10 年間を通した CVD 死亡のリスクは、非喫煙者に比して高いことが報告されている<sup>91</sup>。ABP と HBP では方法論的差異はあるものの、共に非医療環境下において測定された血圧であるため、先の知見<sup>91</sup>は、HBP を血圧評価に用いた本研究の知見を支持するものであると考えることができる。

### 考えられる機序

本研究で示された、喫煙が、**HBP** パラメーターと交互作用的に将来の脳梗塞発症影響を及ぼしうるとする知見は、次に示す実験的・検証的研究の知見に基づく機序によって説明することが可能であると考えられる。

まず第 1 に、本態性高血圧患者を対象とした研究より、長期間にわたる喫煙習慣は交感神経活動の慢性的な活性化に密接に関連していることが示されている<sup>92</sup>。また、交感神経活動が高血圧および高血圧性疾患（臓器障害など）発症に関与している可能性に関して、種々の先行研究並びにレビューより報告されている<sup>93-95</sup>。高血圧発症並びに **CVD** リスクに対する、**ABP** で評価できる血圧短期変動の臨床的意義について検討した先行研究によれば、交感神経活性は、モーニングサージ (**morning surge**; 起床に伴って血圧が上昇する生理的反応)<sup>96</sup>、昼間の血圧変動、血圧の朝晩格差（「起床時血圧－就眠時の最低血圧」で定義）<sup>97</sup>などの血圧短期変動を示す各種指標と密接に関連している可能性が示唆されている。著者が今回用いた **HBP** で評価された血圧日間変動の脳卒中発症予測能は、**ABP** で評価された血圧短期変動の予測能と全てにおいて同等ではないと考えられるが、先述の先行研究の結果<sup>96,97</sup>を踏まえると、長期にわたる喫煙習慣は、交感神経系の活性化を通じて **HBP** の値並びに日間変動の増大をもたらし、最終的に脳梗塞発症のリスク増大の一因となっている可能性が考えられる。

第 2 に、次に示すように、これまでに喫煙と内皮機能障害との関連について検証した報告が科学的根拠として挙げられる。ヒト冠動脈内皮細胞 (**human coronary artery endothelial cells**; **HCAEC**) を用いた **in vivo** 解析によれば、**HCAEC** は、喫煙者から採取した血清に暴露されると、内皮依存性血管拡張の低下に関わる一酸化窒素の合成が低下することが明らかになっている<sup>98</sup>。さらに、約 6,600 名の健康日本人を対象とした大規模疫学研究によれば、男性において、血圧と喫煙は、動脈硬化の指標の一つである **augmentation index (AI)** 増大指標に交互作用的に関連することが報告されている<sup>99</sup>。

以上より、HBP パラメーターと喫煙が交互作用的に脳梗塞発症リスクに影響を及ぼしている機序としては、長期間の喫煙によって慢性的な内皮障害をもたらし、アテローム性動脈硬化の発症・増悪を通じ、最終的に脳梗塞発症に関与しているものと考えることができる。

## 研究限界

本研究は、次に示すように複数の限界を有している。第 1 に、これまで種々の研究者が報告してきたように、血圧日間変動は方法論的問題（測定の方法が悪い、など）<sup>100</sup>あるいは環境条件（精神的・身体的ストレス、気温、など）<sup>17</sup>による影響を受けており、CVD リスクを予測する正確な指標かどうかについては現時点では議論の余地がある。第 2 に、先行研究の知見<sup>101,102</sup>では CVD リスクは喫煙の用量（喫煙本数、ニコチンなどの化学物質の量、など）に依存して増加することが示されているが（用量依存性）、本研究は喫煙期間または 1 日に吸う喫煙本数に関する詳細な情報を有していないことが限界として挙げられる。第 3 に、本研究の対象者数は他研究と比較して相対的に小規模であり、少数の日本人男性（N=902）が組み入れられていたのみである。

以上より、本研究結果の一般化には、他地域且つより大多数の対象者を有する研究に基づく知見が早急に必要となろう。

## 第 2 章の結論

35 歳以上の日本人男性を対象とした本研究の結論として、HBP パラメーター (血圧値並びに日間変動) と喫煙習慣は、脳梗塞発症リスクに対し有意且つ交互作用的に関連を有することが示された。喫煙が血圧上昇と CVD リスクの両方の重大な要因となっているという知見は広く知られており、こうした社会的背景を踏まえると、本研究結果は、CVD 予防の観点から禁煙の有用性を強く支持する結果であると言える。

## 総括

大迫研究の遂行によって見出した知見

今回、日本の一般住民を対象に、高血圧性臓器障害マーカーとなりうる因子を発見することに成功した。特に、第 1 章において低 sMg が頸動脈硬化の有病と関連したとする知見を見出し、第 2 章においては血圧日間変動の増大が臓器圧負荷の増大に関与し、喫煙習慣が内皮障害（つまり、動脈硬化）の進展に関与した可能性を見出したことから、著者は高血圧性臓器障害マーカーの中でも特に動脈硬化マーカーの検出並びに臨床的意義の発見に成功したと考えている。

著者が実施した研究の結果を含め、長期間の追跡により得られた臨床的知見を日本のみならず世界に発信することは、さらなる公衆衛生学の発展、そして、最終的には人間の一層の健康に資することに繋がると考えられる。

大迫研究を始めとする各種臨床研究の遂行を通して学んだこと

著者は、臨床薬学分野在籍期間において、大迫研究のみならず多くの臨床研究を遂行してきた。具体的には、日本における HBP 管理状況を全国規模で調査した観察研究の J-HOME (the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation) 研究<sup>88</sup>、降圧薬の薬効を HBP で評価した前向き且つ全国規模の介入研究である HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of BP) 研究<sup>103</sup>、妊娠期間の血圧推移と妊娠高血圧のリスクを HBP で評価した BOSHI (the Babies and their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period) 研究<sup>104</sup> など多様な臨床研究に従事し、臨床研究の遂行に必要な知識並びに技術を学んできた。具体的には以下の 2 点に集約できる。

## 1. 公衆衛生学的視点

日常臨床で実施している医療は、「目の前の患者の治療を行う」という「個」の医療であると言える。それに対し、公衆衛生学とは「病気の発生頻度や高リスク年齢層、リスク要因などを探索する」という「全体」の医療として捉えることができる。今後、著者が薬剤師として医療に従事する上で、目の前の患者に対して生じた臨床上の疑問を公衆衛生的視点から調査し、得た情報を個別医療に還元することが可能になると考えている。

## 2. 臨床研究の遂行能力

著者はこれまでに、共同研究者として他病院の診療科が実施する臨床研究に対し、研究プロトコルへの助言やバイアス管理の方法、結果の解釈の仕方などの技術指導を実施してきた。さらに、近年、日本において、薬剤師主導の臨床研究の成績が徐々に増えつつある状況であるが、著者の印象としてまだ内容・質共に発展途上の感がある。こうした経験・知見を踏まえると、医療現場では臨床研究に関する専門知識を有する人材は決して多くはなく、職種を問わず強い需要が存在するという確信に至った。今後、臨床研究者の立場から、医師、歯科医師、薬剤師、看護師など様々な職種が抱く臨床上の疑問に対し、臨床研究の技術供与を通じて疑問の解決に繋がりたいと考えている。

## 結語 ー将来の展望

日本は、創薬研究においては世界的に高い水準であるが、治験や製造販売後臨床試験を含む臨床研究に関しては海外に比して環境整備が遅れ、臨床系学術論文への寄与も他の主要国に比して少ないのが現実である<sup>105,106</sup>。こうした現状に対し、著者が臨床研究に全体的に関与することにより、臨床研究の速度・質が向上し、日本人のためのエビデンスの蓄積が促進されることで日本の医薬品

開発に関する国際的地位が向上し、日本における国際共同臨床研究が活性化されることに繋がたいと考えている。最終的には創薬に還元され、日本の創薬研究が一層促進することが期待できる。

以上、医薬品開発の全体像を俯瞰しながら創薬・育薬に従事できる薬学研究者の立場を生かして臨床・研究の両方の発展に尽力することが著者の展望であると記述し、これを結語としたい。



## 謝辞

本研究の遂行及び国際高等研究教育院博士研究教育院生の採用に当たり、御指導、御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座今井潤教授、並びに臨床薬学分野佐藤博教授に謹んで感謝申し上げます。

本研究の遂行及び国際高等研究教育院博士研究教育院生の採用に当たり、有益な御助言、御協力また御指導賜りました薬学研究科医薬開発構想寄附講座大久保孝義客員准教授、菊谷昌浩講師、臨床薬学分野高橋信行准教授に心より感謝いたします。

また、研究の継続にあたり、御指導御支援を頂きました岩手県立大迫病院長星晴久先生はじめスタッフの皆様、大迫町保健福祉課の皆様に深く感謝いたします。

公私に渡り多大なる御協力を頂きました臨床薬学分野、医薬開発構想寄附講座、並びに多くの共同研究者、同志の皆様に深く御礼申し上げます。

末筆ながら、深い愛情をもって支えてくださった家族の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

1. Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, Minami N, Munakata M, Hashimoto J, Yamagishi T, Watanabe N, Yabe T, Nishiyama A, Abe K. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension* 1993; 22(6): 900-912.
2. Ohkubo T. Prognostic significance of variability in ambulatory and home blood pressure from the Ohasama study. *J Epidemiol* 2007; 17(4): 109-113.
3. Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Inoue R, Obara T, Aono Y, Hashimoto T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; 25(8): 1704-1710.
4. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hashimoto T, Harasawa T, Aono Y, Otani H, Tanaka K, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; 25(2): 321-327.
5. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure

and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1(3): 251-254.

6. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Sakuma M, Ohkubo T, Watanabe N, Ito O, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. *Hypertens Res* 1996; 19(3): 207-212.

7. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 1997; 15(4): 357-364.

8. Sakuma M, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Sakuma H, Satoh H, Hisamichi S. Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: a population-based pilot study in Ohasama, Japan. *Hypertens Res* 1997; 20(3): 167-174.

9. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16(7): 971-975.

10. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17(2): 151-183.
11. Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 1997; 10(4 Pt 1): 409-418.
12. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. Hypertension 1998; 32(2): 255-259.
13. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-1053.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E,

Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-1536.

15. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res* 2006; 29 Suppl: S1-105.

16. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32(1): 3-107.

17. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52(6): 1045-1050.

18. Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36(5): 901-906.
19. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47(2): 149-154.
20. Matsubara M, Metoki H, Katsuya T, Kikuya M, Suzuki M, Michimata M, Araki T, Hozawa A, Tsuji I, Ogihara T, Imai Y. T+31C polymorphism (M235T) of the angiotensinogen gene and home blood pressure in the Japanese general population: the Ohasama Study. *Hypertens Res* 2003; 26(1): 47-52.
21. Fujiwara T, Katsuya T, Matsubara M, Mikami T, Ishikawa K, Kikuya M, Ohkubo T, Hozawa A, Michimata M, Suzuki M, Metoki H, Asayama K, Araki T, Tsuji I, Higaki J, Satoh H, Hisamichi S, Ogihara T, Imai Y. T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2002; 15(7 Pt 1): 628-632.
22. Watanabe Y, Metoki H, Ohkubo T, Katsuya T, Tabara Y, Kikuya M, Hirose T, Sugimoto K, Asayama K, Inoue R, Hara A, Obara T, Nakura J, Kohara K, Totsune K, Ogihara T, Rakugi H, Miki T, Imai Y. Accumulation of common

polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res* 2010; 33(2): 129-134.

23. Kikuya M, Sugimoto K, Katsuya T, Suzuki M, Sato T, Funahashi J, Katoh R, Kazama I, Michimata M, Araki T, Hozawa A, Tsuji I, Ogihara T, Yanagisawa T, Imai Y, Matsubara M. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. *Hypertens Res* 2003; 26(2): 141-145.

24. Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto K, Matsuo A, Rakugi H, Tsuji I, Imai Y, Ogihara T. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertens Res* 2004; 27(8): 551-556.

25. Hara A, Ohkubo T, Kondo T, Kikuya M, Aono Y, Hanawa S, Shioda K, Miyamoto S, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hirose T, Totsune K, Hoshi H, Izumi S, Satoh H, Imai Y. Detection of silent cerebrovascular lesions in individuals with 'masked' and 'white-coat' hypertension by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *J Hypertens* 2009; 27(5): 1049-1055.

26. Kato T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hara A, Obara T, Metoki H, Asayama K, Hirose T, Inoue R, Kanno A, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; 23(9): 980-986.

27. Seki M, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Metoki H, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens* 2010; 28(9): 1814-1820.
28. Hashimoto T, Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Nakashita M, Terata S, Obara T, Hirose T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; 23(12): 1292-1298.
29. Nakashita M, Ohkubo T, Hara A, Metoki H, Kikuya M, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Inoue R, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Influence of alcohol intake on circadian blood pressure variation in Japanese men: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2009; 22(11): 1171-1176.
30. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Mori T, Metoki H, Hashimoto T, Hara A, Utsugi MT, Hirose T, Obara T, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2011; 29(10): 1940-1947.
31. Kesteloot H, Joossens JV. Relationship of serum sodium, potassium, calcium, and phosphorus with blood pressure. *Belgian Interuniversity Research*



on Nutrition and Health. Hypertension 1988; 12(6): 589-593.

32. Rinner MD, Spliet-van Laar L, Kromhout D. Serum sodium, potassium, calcium and magnesium and blood pressure in a Dutch population. J Hypertens 1989; 7(12): 977-981.

33. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J 2007; 28(11): 1334-1343.

34. Aoki K, Miyagawa K. Correlation of increased serum calcium with elevated blood pressure and vascular resistance during calcium infusion in normotensive man. J Hypertens 1990; 8(6): 579-583.

35. Phillips AN, Shaper AG. Serum calcium and blood pressure. J Hum Hypertens 1991; 5(6): 479-484.

36. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Smith CL, Prineas RJ. Comparison of serum calcium levels between junior high school children with high-normal and low-normal blood pressure. The child and adolescent blood pressure program. Am J Hypertens 1994; 7(12): 1045-1051.

37. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Sr., Gaziano JM, Vasan RS. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. Arch Intern Med 2007;

167(9): 879-885.

38. Kanbay M, Isik B, Akcay A, Ozkara A, Karakurt F, Turgut F, Alkan R, Uz E, Bavbek N, Yigitoglu R, Covic A. Relation between serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability profile in patients with normal renal function. *Am J Nephrol* 2007; 27(5): 516-521.

39. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Evans JC, Larson MG, Levy D. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1994; 74(3): 232-235.

40. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcalf PA. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995; 48(7): 927-940.

41. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999; 159(18): 2151-2159.

42. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK, Eckfeldt JH, Szklo M. Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 1999; 9(3): 159-165.

43. Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol* 1992; 263(3 Pt 2): R734-737.
44. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* 1993; 21(6 Pt 2): 1024-1029.
45. Ohira T, Peacock JM, Iso H, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169(12): 1437-1444.
46. Champagne CM. Magnesium in hypertension, cardiovascular disease, metabolic syndrome, and other conditions: a review. *Nutr Clin Pract* 2008; 23(2): 142-151.
47. Akizawa Y, Koizumi S, Itokawa Y, Ojima T, Nakamura Y, Tamura T, Kusaka Y. Daily magnesium intake and serum magnesium concentration among Japanese people. *J Epidemiol* 2008; 18(4): 151-159.
48. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6): 1399-1406.

49. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24(9): 1297-1304.
50. Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1991; 23(1): 23-27.
51. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Kamada T. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992; 15(10): 1290-1294.
52. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81(3): 333-335.
53. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Ravinetti R. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16(7): 949-961.

54. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106(19): 2422-2427.
55. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19(11): 1981-1989.
56. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1): 14-22.
57. Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(10): 1231-1238.
58. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432-1437.

59. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, Ducimetiere P. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *Stroke* 1999; 30(3): 550-555.
60. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229(3): 225-231.
61. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetiere P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(2): 310-316.
62. Imai Y, Nihei M, Abe K, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Yumita S, Onoda Y, Sekino H, Yamakoshi K, Yoshinaga K. A finger volume-oscillometric device for monitoring ambulatory blood pressure: laboratory and clinical evaluations. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9(12): 2001-2025.
63. White WB, Anwar YA. Evaluation of the overall efficacy of the Omron office digital blood pressure HEM-907 monitor in adults. *Blood Press Monit* 2001; 6(2): 107-110.
64. American National Standards for Electronic or Automated

Sphygmomanometers. AAMI Analysis and Review: Washington DC, 1987.

65. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115(16): 2145-2152.

66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41.

67. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.

68. Apple F, Bandt C, Prosch A, Erlandson G, Holmstrom V, Scholen J, Googins M. Creatinine clearance: enzymatic vs Jaffe determinations of creatinine in plasma and urine. *Clin Chem* 1986; 32(2): 388-390.

69. Horio M, Orita Y. Comparison of Jaffe rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38(7): 296-299.

70. Booth JV, Phillips-Bute B, McCants CB, Podgoreanu MV, Smith PK, Mathew JP, Newman MF. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2003;

145(6): 1108-1113.

71. Amighi J, Sabeti S, Schlager O, Mlekusch W, Exner M, Lalouschek W, Ahmadi R, Minar E, Schillinger M. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35(1): 22-27.

72. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Serum magnesium concentrations in type 1 diabetic patients: relation to early atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(1): 42-47.

73. Randell EW, Mathews M, Gadag V, Zhang H, Sun G. Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. *Atherosclerosis* 2008; 196(1): 413-419.

74. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2000; 18(7): 847-854.

75. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB, Ma GY, Zhang A, Altura BT, Altura BM. Mg<sup>2+</sup> modulates membrane lipids in vascular smooth muscle: a link to atherogenesis. *FEBS Lett* 1997; 408(2): 191-194.

76. Maier JA, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for



atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689(1): 13-21.

77. Adhikari S, Toretzky JA, Yuan L, Roy R. Magnesium, essential for base excision repair enzymes, inhibits substrate binding of N-methylpurine-DNA glycosylase. *J Biol Chem* 2006; 281(40): 29525-29532.

78. Chambers EC, Heshka S, Gallagher D, Wang J, Pi-Sunyer FX, Pierson RN, Jr. Serum magnesium and type-2 diabetes in African Americans and Hispanics: a New York cohort. *J Am Coll Nutr* 2006; 25(6): 509-513.

79. Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Abbott RD, Okayama A, Ueshima H. Joint impact of smoking and hypertension on cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: NIPPON DATA80, a 19-year follow-up. *Hypertens Res* 2007; 30(12): 1169-1175.

80. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, Woo J, Gu D, Ohkubo T, Lawes CM, Suh I, Woodward M. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke* 2008; 39(6): 1694-1702.

81. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, McGrath BP. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension* 2001; 37(1): 6-11.

82. Janzon E, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G. Tobacco and myocardial infarction in middle-aged women: a study of factors modifying the risk. *J Intern Med* 2004; 256(2): 111-118.
83. Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, Sankai T, Tanigawa T, Naito Y, Sato S, Imano H, Ohira T, Shimamoto T. Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertens Res* 2003; 26(3): 209-217.
84. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259(7): 1025-1029.
85. Vollset SE, Tverdal A, Gjessing HK. Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 381-389.
86. Imai Y, Nishiyama A, Sekino M, Aihara A, Kikuya M, Ohkubo T, Matsubara M, Hozawa A, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S. Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening: the Ohasama study. *J Hypertens* 1999; 17(7): 889-898.
87. Khalili P, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Smoking as a modifier of the systolic blood pressure-induced risk of cardiovascular events and mortality: a population-based prospective study of middle-aged men. *J Hypertens* 2002; 20(9): 1759-1764.

88. Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Oikawa T, Takahashi H, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res* 2004; 27(10): 755-763.
89. Yasui D, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Kanno A, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; 23(5): 508-514.
90. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279(2): 119-124.
91. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45(4): 499-504.
92. Hering D, Kucharska W, Kara T, Somers VK, Narkiewicz K. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood Press* 2010; 19(3): 152-155.

93. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010; 23(10): 1052-1060.
94. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(5): 375-385.
95. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, Huang YH, Chang CJ. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(19): 1896-1901.
96. Kario K, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Hoshida Y, Shimada K. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2004; 17(8): 668-675.
97. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension* 2009; 53(1): 13-19.
98. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric

oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107(18): 2342-2347.

99. Tomiyama H, Yamazaki M, Sagawa Y, Teraoka K, Shirota T, Miyawaki Y, Yamashina A. Synergistic effect of smoking and blood pressure on augmentation index in men, but not in women. *Hypertens Res* 2009; 32(2): 122-126.

100. Parati G, Bilo G. Clinical relevance of day-by-day blood pressure and heart rate variability: new information from home self-measurements. *Hypertension* 2008; 52(6): 1006-1008.

101. Lao XQ, Jiang CQ, Zhang WS, Adab P, Lam TH, Cheng KK, Thomas GN. Smoking, smoking cessation and inflammatory markers in older Chinese men: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis* 2009; 203(1): 304-310.

102. Thuy AB, Blizzard L, Schmidt MD, Luc PH, Granger RH, Dwyer T. The association between smoking and hypertension in a population-based sample of Vietnamese men. *J Hypertens* 2010; 28(2): 245-250.

103. Fujiwara T, Nishimura T, Ohkubo T, Imai Y. Rationale and design of HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Blood Press Monit* 2002; 7(1): 77-82.

104. Metoki H, Ohkubo T, Watanabe Y, Nishimura M, Sato Y, Kawaguchi M,

Hara A, Hirose T, Obara T, Asayama K, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Okamura K, Mori S, Suzuki M, Imai Y. Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J Hypertens* 2008; 26(12): 2406-2413.

105. Rahman M, Fukui T. A decline in the U.S. share of research articles. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1211-1212.

106. McCurry J. Japan unveils 5-year plan to boost clinical research. *Lancet* 2007; 369(9570): 1333-1336.